

N° D'ORDRE

56

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

R. GRANGER

Docteur de l'Université (Pharmacie)

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de la stéréoisométrie en série alicyclique.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté

Soutenues le Mars 1936 devant la Commission d'examen

MM. GODECHOT	Président.
CABANNES	} Examinateurs
MOUSSERON, professeur à la Faculté de Pharmacie	

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, Rue de Sauvages, 1

1936

N° D'ORDRE

56

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

R. GRANGER

Docteur de l'Université (Pharmacie)

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude de la stéréoisométrie en série alicyclique.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté

Soutenues le Mars 1936 devant la Commission d'examen

MM. GODECHOT *Président.*

CABANNES

MOUSSERON, professeur
à la Faculté de Pharmacie

} *Examineurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, Rue de Sauvages, 1

1936

FACULTE DES SCIENCES

DE

L'UNIVERSITE DE MONTPELLIER

MM.

Doyen

M. GODECHOT, Professeur de Chimie.

Doyen honoraire

S. DAUTHEVILLE.

Professeurs honoraires

FABRY, DUBOSCQ, CURIE, BEAULARD DE
LENAIZAN, E. BATAILLON et
J. BLAYAC.

Maîtres de Conférences honorairesVOULMIER, DE ROUVILLE,
et MOURGUES.



Professeurs

J. PAVILLARD	Botanique
J. CABANNES	Physique.
G. REBOUL	Physique.
E. TURRIERE	Mécanique rationnelle.
P. HUMBERT	Mathématiques pures.
E. CHATTON	Zoologie.
L. GAY	Chimie.
J. SOULA	Mathématiques.
J. CARRIERE	Chimie.
R. JACQUES	Mathématiques.
J. DURAND	Chimie.
CH. BOUHET	Minéralogie.

Maîtres de Conférences:

P. MATHIAS	Zoologie.
M. THORAU	Géologie

Secrétaire G. DONAT

Secrétaire honoraire L. DUBOIS

MEMBRES DU JURY

MM. GODECHOT, Président

CABANNES,

MOUSSERON, } Examinateurs

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Mort au champ d'honneur le 1^{er} mai 1916

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MA MERE

Faible témoignage pour son inlassable dévouement de ma reconnaissance et de mon affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GODECHOT

Doyen de la Faculté des Sciences de Montpellier

Membre correspondant de l'Institut

Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ASTRUC

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Correspondant national de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CABANNES

Professeur de Physique à la Faculté des Sciences

Membre correspondant de l'Institut

Chevalier de la Légion d'Honneur

Témoignage de ma vive gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAX MOUSSERON

Professeur de Chimie Organique à la Faculté de Pharmacie

*Hommage de ma respectueuse reconnaissance
et de mon profond dévouement.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PREMIERE THESE

Contribution à l'Etude
de la
Stéréoisométrie en série alicyclique

INTRODUCTION

La Chimie organique, par son évolution incessante, s'achemine vers une double fin ; d'une part, l'étude de la configuration et de la structure intime des corps et, de l'autre, une connaissance plus complète des phénomènes de Biochimie. Des organiciens remarquables, WILLSTATTER, FISCHER, KARRER, EULER, KUHN..., en ont fait l'objet de leurs recherches et nous ont permis de progresser, peu à peu, jusqu'à la chimie des vitamines et des hormones. Le développement des travaux sur la structure des substances biologiques a été des plus importants depuis le début du XX^e siècle et c'est surtout la série alicyclique qui a bénéficié des nouvelles ressources scientifiques.

L'histoire de la série alicyclique comprend trois périodes durant lesquelles les chercheurs ont eu des buts bien différents.

A l'origine, ignorant les procédés leur permettant de construire eux-mêmes les cycles, charpente de l'édifice moléculaire, les savants utilisèrent ceux que mettaient à leur portée, les substances naturelles, essences végétales et certains pétroles tels que ceux de Galicie et du Caucase. Ces produits étaient fréquemment doués d'activité optique, mais cette propriété ne semblait guère retenir leur attention, car des problèmes d'isomérisie de position rendaient déjà complexe l'étude des corps cyclaniques. A cette époque se rattachent les belles recherches de chimistes russes ou allemands pour la plupart, qui s'illustrent par l'extraction d'hydrocarbures des pétroles et par la découverte d'un nombre impor-

tant de leurs dérivés. Ainsi, FORTEY, YOUNG, isolent le cyclohexane ; BAEYER, le cyclohexanol ; FORTEY, le 2. chlorocyclohexanol ; ZELIKOW et ZELINSKY, le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène actif ; MARKOWNIKOV fait connaître le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane droit ; KOTZ et STEINHORST séparent les deux 1. méthyl 4. chlorocyclohexanones. 3 optiquement actives, et on pourrait citer encore de très nombreux exemples.

La seconde phase commence en 1898, date à laquelle deux grands savants français, SABATIER et SENDERENS, eurent l'heureuse fortune d'hydrogéner, par catalyse, les composés aromatiques. Avec une étrange facilité, le benzène se transforme en cyclohexane, le phénol en cyclohexanol, les crésols en méthylcyclohexanols. Des dérivés du cyclohexane, jusqu'alors à peu près inabordables, étant obtenus avec des rendements excellents, la chimie des corps alicycliques prend à ce moment un essor considérable. L'oxydation des composés en C^6 fournissant l'acide adipique et ses homologues permet, par cyclisation de ces diacides, de préparer les composés cyclopentaniques. Quant aux anneaux à 7 et 8 carbones, on parvient à les obtenir par cyclisation de diacides acycliques issus de l'huile de ricin (RUZICKA, GODCHOT).

Peu à peu, la série cyclanique, grâce aux recherches de nombreux chimistes, apparut dans ses moindres détails. M. GODCHOT, Doyen de la Faculté des Sciences de Montpellier, et ses collaborateurs, M. BEDOS, Mlle CAUQUIL et, en particulier, mon Maître, M. le Professeur MOUSSERON, contribuèrent, pour une large part, à augmenter nos connaissances dans ce domaine de la chimie organique.

Le problème de la stabilité relative des cycles selon leur condensation en carbone fait surgir les hypothèses de BAEYER (sur la tension des valences), de SACHSE (sur le plissement des chaînes fermées) et un ensemble de travaux dus à RUZICKA, BÖSEKEN, GODCHOT, VAYON, MOUSSERON, etc...

De plus, dans cette série, l'isomérisie *cis-trans* joue un rôle de tout premier ordre. Chaque corps étant susceptible d'exister sous plusieurs formes spatiales et le nombre des isomères, facteur de la complexité de la molécule, étant souvent élevé, il devient extrêmement délicat d'attribuer une structure à un

composé de formule cependant assez simple. De nombreuses recherches sont relatives à cette stéréoisomérie et, pour ne citer que quelques noms, nous mentionnerons ceux de GODCHOT, VAVON, TIFFENEAU, SKITA, WILLSTATTER, Mlle CAUQUIL, BEDOS, etc.

Les travaux, se développant peu à peu, ont permis de préciser la structure de quelques alcaloïdes, des sesquiterpènes, de certaines provitamines (carotène, ergostérol), de quelques hormones (thyroxine, hormones sexuelles), de produits complexes (muscone, pyréthrine) et d'introduire des idées nouvelles en biochimie et en pharmacodynamie.

Plus récemment s'est amorcée une troisième période caractérisée par une orientation des travaux vers la recherche des liens entre les propriétés physiques des corps (réfraction moléculaire, viscosité, parachor, effet Raman, pouvoir et dispersion rotatoire) et la répartition spatiale des groupements d'atomes dans leurs molécules.

Actuellement, grâce à un outillage scientifique perfectionné, le pouvoir et la dispersion rotatoires deviennent des constantes des plus appréciées en chimie organique, s'associant aux autres caractères physiques pour définir un corps pur. De plus, alors que des substances stéréoisomères présentent généralement des propriétés physiques voisines, de grandes différences apparaissent souvent dans leurs activités optiques. Le pouvoir rotatoire est aussi d'un précieux secours chaque fois que l'on désire isoler, par fractionnement, les constituants actifs d'un mélange car il permet de suivre et de guider la marche d'une cristallisation ou d'une distillation.

L'étude des 2. aminocyclanols n'avait été qu'ébauchée ; BRUNEL les fit connaître, mais, seuls, MM. GODCHOT et MOUSSERON avaient entrepris, par le dédoublement de deux de ces bases, l'étude optique de ces composés. D'autres corps très simples : les 2. chlorocyclanols, de structure voisine de celles des aminols 1.2. et des diols 1.2., demeuraient assez mal connus en raison de la difficulté de séparation des isomères et de l'attribution d'une configuration spatiale bien déterminée.

Sur le conseil de M. le Professeur MOUSSERON qui nous a guidé au cours de notre travail avec tant d'autorité et d'expérience, nous nous sommes attaché à l'isolement de ces corps nouveaux ;

notre étude fait suite à celle qu'il avait confiée à R. RICHAUD sur les diols cyclaniques 1.2 (*Thèse Pharmacien supérieur*, Montpellier, 1934).

Dans la première partie de notre mémoire, nous envisagerons la séparation des chlorocyclanols 1.2., l'étude de leur stéréoisomérisie et nous exposerons rapidement quelques recherches sur les époxycyclanes.

Dans la seconde partie, nous nous sommes intéressé à l'obtention et au dédoublement en leurs antipodes optiques, des aminocyclanols 1.2 et à l'établissement de leur configuration spatiale par l'étude de complexes cuivriques. Enfin, nous avons déterminé la constante de dissociation de la fonction basique d'amino-alcools choisis dans des cycles différents soit par mesures électrométriques de pH, soit en utilisant la variation du pouvoir rotatoire avec l'ionisation des molécules actives. Si nous avons mené à bien cette dernière partie d'une technique délicate, nous le devons aux conseils autorisés de M. PERTZOFF qui nous a dispensé largement ses connaissances approfondies de physico-chimie et a mis à notre disposition un matériel de haute précision.

Nous avons appliqué les données de la stéréochimie successivement aux chlorocyclanols 1.2. et aux aminocyclanols 1.2. et nos recherches seront exposées selon le plan suivant :

PREMIÈRE PARTIE

2. CHLOROCYCLANOLS

Chapitre premier. — Obtention et séparation des 2. chlorocyclanols.

Chapitre II. — Isomérisie cis-trans des 2. chlorocyclanols.

Chapitre III. — Obtention des époxycyclanes.

DEUXIÈME PARTIE

2. AMINOCYCLANOLS

Chapitre premier. — Obtention et dédoublement des 2. aminocyclanols.

Chapitre II. — Structure des 2. aminocyclanols.

Chapitre III. — Dissociation des 2. aminocyclanols.

CONCLUSIONS

Avant de donner ici le résultat de mes recherches, qu'il me soit permis d'exprimer ma vive gratitude à ceux qui m'ont acheminé, par un enseignement parfait, vers le travail que j'expose aujourd'hui.

J'ai trouvé auprès de M. le Doyen GODECHOT, l'exemple d'une activité scientifique infatigable, d'un esprit passionné de recherches et c'est, pour un élève, la plus belle et la plus efficace leçon. Je dois également à ce Maître des conseils toujours sûrs et de nombreuses marques de sympathie dont je garderai le souvenir reconnaissant.

Je remercie respectueusement M. le Professeur CABANNES, qui me fait le grand honneur de siéger à mon jury et qui, à maintes reprises, m'a donné des témoignages de sa haute bienveillance.

Je tiens, enfin, à exprimer ma reconnaissance toute particulière à mon Maître de chaque instant, M. le Professeur MOUSSERON, qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire où, pendant quatre ans, j'ai pu admirer son ardeur pour la recherche scientifique. Grâce à ses directives, sans cesse renouvelées, j'ai mené à bien le travail qu'il m'avait confié et c'est avec joie que je l'assure ici de ma gratitude profonde et de mon respectueux attachement.

PREMIERE PARTIE

2. CHLOROCYCLANOLS

L'obtention des 2. chlorocyclanols, composés organiques relativement simples, remonte à 1898, date à laquelle FORTEY (1) prépara le premier d'entre eux, le chlorocyclohexanol, par action du cyclohexène sur une solution d'acide hypochloreux obtenue en faisant passer un courant de chlore dans de l'eau glacée renfermant de l'oxyde de mercure en suspension.

Depuis, un certain nombre de 2. chlorocyclanols ont été décrits, mais, pour la plupart, ils ne constituent que des produits mal définis résultant du mélange de divers isomères.

La structure spatiale de ces composés était, de plus, assez mal connue, les hypothèses émises ne semblant pas fondées sur des données suffisamment solides.

Les époxycyclanes, corps étroitement liés aux 2. chlorocyclanols et générateurs de cyclanediols 1.2 et de 2. aminocyclanols .1, n'avaient été, jusqu'ici, que l'objet de brèves études.

Nous avons donc été amené à examiner successivement :

- 1° *L'obtention et la séparation des 2. chlorocyclanols.*
 - 2° *L'isomérisie cis-trans des 2. chlorocyclanols.*
 - 3° *L'obtention des époxycyclanes.*
-

(1) FORTEY. — *Journ. Chem. Soc.*, t. 73, 1898, p. 948.

CHAPITRE PREMIER

OBTENTION ET SEPARATION

Différentes techniques ont permis d'obtenir les 2. chlorocyclanols :

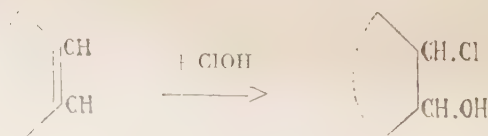
1° Fixation de l'acide hypochloreux sur les cyclènes (2).

2° Réduction des 2. chlorocyclanones par les organomagnésiens du cyclohexyle, isopropyle ou butyle tertiaire (3).

3° Estérification des cyclanediols 1.2 par l'acide chlorhydrique (4).

4° Fixation de l'acide chlorhydrique sur les époxycyclanes (5).

Parmi ces divers procédés, nous avons choisi la méthode de fixation de l'acide hypochloreux sur les cyclènes qui nous a paru être la plus pratique de toutes. La réaction s'effectue par simple addition des éléments de l'acide hypochloreux sur le carbure :



(2) FORTEY. — Loc. cit.

OSTERBERG et KENDALL. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 42, 1920, p. 2616.

DETÈUF. — Thèse Sciences Paris, 1920.

(3) P.-D. BARTLETT. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 57, 1935, p. 224.

(4) W. MEISER. — *D. Ch. G.*, t. 32, 1899, p. 2049.

(5) P.-D. BARTLETT. — Loc. cit.

La technique a été indiquée par DETOEUF (6) ; elle consiste à former l'acide hypochloreux en présence du carbure par l'action de l'acide acétique sur une solution aqueuse de chlorurée. L'opération est réalisée de la manière suivante :

Dans un barboteur renfermant un mélange de 240 g. d'urée, 120 g. de marbre concassé et 120 g. d'eau, convenablement refroidi, on fait circuler un courant de chlore de manière que l'augmentation de poids du barboteur et de son contenu soit de 130 g. La solution aqueuse est ensuite convenablement étendue d'eau et filtrée.

Pour l'obtention du chlorocyclohexanol, par exemple, nous avons utilisé les proportions qui suivent :

Solution aqueuse de chlorurée à 60 p. 1000..	1,600 cc.
Acide acétique.....	100 cc.
Cyclohexène.	100 g.

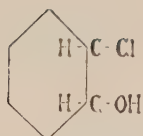
Ces quantités varient naturellement en fonction du poids moléculaire du carbure mis en jeu.

Après agitation et contact de 12 heures, il se sépare une couche huileuse de chlorhydrines, plus dense que le liquide, que l'on isole par décantation. La solution aqueuse est ensuite épuisée à plusieurs reprises avec de l'éther ; les liqueurs éthérées sont réunies à la chlorhydrine décantée et l'ensemble, lavé d'abord avec une solution de carbonate acide de sodium saturée, puis à l'eau, est séché sur sulfate neutre de sodium anhydre.

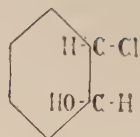
Le solvant est éliminé par distillation, puis le résidu de chlorhydrines est rectifié sous pression réduite afin de séparer d'une part, l'eau et le carbure n'ayant pas réagi, d'autre part, les composés polychlorés qui prennent toujours naissance dans cette opération.

STÉRÉOCHIMIE DES 2. CHLOROCYCLANOLS.— La fixation de l'acide hypochloreux sur la double liaison du carbure peut se réaliser de deux manières différentes : les radicaux Cl et OH viennent se situer d'un même côté par rapport au plan du cycle en donnant naissance à un composé *cis* ; ou de part et d'autre de ce plan en entraînant la formation de l'isomère *trans*.

(6) DETOEUF. — Thèse Sciences, Paris 1920.



cis



trans

L'action de l'acide hypochloreux sur un cyclène non substitué et ne présentant pas d'autres fonctions conduit aux deux isomères *cis* et *trans*. Par contre, si l'acide hypochloreux se fixe sur un cyclène déjà substitué (1. méthyl Δ_3 cyclohexène), la théorie permet de prévoir des stéréoisomères en nombre plus élevé correspondant à un nombre égal de *cis* et de *trans*. Tous les composés prévus par la théorie ne prennent pas obligatoirement naissance dans cette réaction et, par exemple, dans l'action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène, seuls se forment les quatre chloro-alcools dans lesquels le chlore et le groupe méthyle sont respectivement fixés en 1 et 4.

Nous exposerons tout d'abord les résultats obtenus dans l'étude des chlorhydrines les plus simples : 2. chlorocyclopentanol, 2. chlorocyclohexanol, 2. chlorocycloheptanol, 2. chlorocyclo-octanol, puis, dans un deuxième paragraphe, nous décrirons les chlorocyclanols qui résultent de l'action beaucoup plus complexe de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène.

I. - Action de l'acide hypochloreux sur les cyclènes non substitués

A) 2. CHLOROCYCLOPENTANOLS

PRÉPARATION. — 200 g. d'acide adipique, provenant de l'oxydation nitrique du cyclohexanol, sont pyrogénés à 290° en présence de 10 g. de carbonate de baryum selon la technique de BOEDTKER (7) ; le distillat, après rectification, fournit la cyclopén-

(7) BOEDTKER. — *Journ. Pharm. et Chim.* (8), 1932, t. 15, p. 225.

lanone $Eb_{760} = 129-130^\circ$. Celle-ci, en solution dans l'éther saturé d'eau, est hydrogénée à l'aide du sodium (8). Le cyclopentanol, séparé par distillation de la pinacone, est ensuite déshydraté par l'anhydride phthalique bouillant ; le cyclopentène est rectifié au moyen d'une colonne à billes ($Eb_{760} = 45^\circ$). Les chlorhydrines sont ensuite obtenues en suivant très exactement la technique de DETÈUF.

MEISER (9) a décrit, en 1899, un produit ($Eb_{15} = 81-82^\circ$; phényluréthane, F. $107-108^\circ$) qui représente sensiblement l'un des deux isomères.

SÉPARATION DES ISOMÈRES (10). — 400 g. du mélange de chlorhydrines sont fractionnés très lentement par distillation sous une pression de 15 mm. à l'aide d'une colonne de 1 m. 50 remplie de billes de verre surmontée d'un rétrogradateur. On obtient tout d'abord deux fractions distillant à point fixe. La fraction la plus volatile, à laquelle un dosage de chlore ne permet pas d'attribuer une formule chimique simple, put être scindée, à la suite d'une série de rectifications successives très poussées, réalisées grâce à une colonne à spirale, modèle simplifié de l'appareil de PODBIELNIAK (11), en un 1.2. dichlorocyclopentane et une chlorhydrine de structure spatiale inconnue que nous appellerons A, l'autre chlorhydrine, séparée au cours du premier fractionnement, étant l'isomère B.

Trois substances ont donc été isolées dans les proportions suivantes :

dichlorocyclopentane, $Eb_{15} = 43^\circ$	: 5 %.
chlorhydrine A, $Eb_{15} = 44^\circ$	: 5 %.
chlorhydrine B, $Eb_{15} = 84^\circ$	: 90 %.

2. *Chlorocyclopentanol A* ($Eb_{15} = 44^\circ$; $Eb_{760} = 148-149^\circ$). Ce composé chloré n'a pu être privé complètement de dichlorocy-

(8) WISLICENUS et HENTSCHEL. — *Ann. der Chem.*, t. 275, 1893, p. 322.

(9) MEISER. — *D. Ch. G.*, t. 32, 1899, p. 2051.

(10) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 200, 1935, p. 748.

(11) PODBIELNIAK. — *Industrial Chemistry*, mars 1933, p. 119.

Nous remercions M. JAULMES, chargé de cours à la Faculté de Pharmacie, pour l'aide aimable qu'il nous a apportée dans la construction de certains appareils.

clopentane, les points d'ébullition de ces corps étant trop voisins et le poids de chlorocycloanol A formé étant trop faible.

Il constitue un liquide incolore assez mobile : $n_D^{16} = 1,4823$; $d_{16} = 1,180$; $\eta_{16} = 0,0163$ — R. M. calculée = 29,46 ; R. M. trouvée = 29,03.

Dosage Cl (BAUBIGNY). — Trouvé : 32,75 % ; théorie 29,46 %.

2. *Chlorocyclopentanol B* ($E_{b_{15}} = 84^\circ$). — Liquide peu visqueux incristallisable à -5° : $n_D^{16} = 1,4832$; $d_{16} = 1,176$; $\eta_{16} = 0,158$. — R. M. calculée = 29,46 ; R. M. trouvée = 29,30.

Dosage Cl (BAUBIGNY). — Trouvé : 29,30 % ; théorie : 29,46 %.

1.2. *Dichlorocyclopentane*. — Ce composé assez pur, non signalé jusqu'ici, prend naissance par fixation, sur le carbure, du chlore qui demeure en solution à côté de l'acide hypochloreux.

Liquide mobile doué d'une odeur de citron : $n_D^{16} = 1,4774$; $d_{16} = 1,191$. — R. M. calculée = 32,82 ; R. M. trouvée = 32,95.

Dosage Cl (BAUBIGNY). — Trouvé : 49,70 % ; théorie : 51,08 %.

B) 2. CHLOROCYCLOHEXANOLS

Le mélange des deux 2-chlorocyclohexanols, entrevu tout d'abord par FORTEY (12), a été obtenu par OSTERBERG et KENDALL (13), par action de l'acide hypochloreux sur le cyclohexène ($E_{b_{10}} = 92^\circ$), par DETÈUF (14) à l'aide du procédé à la chlorurée ($F. 8^\circ$; $E_{b_{16}} = 84-85^\circ$; $d_0 = 1,138$; $n_D^{20} = 1,49097$). GODCHOT (15) est parvenu à isoler l'un des isomères à l'état pur et cristallisé ($F. 29^\circ$; phényluréthane, $F. 97-98^\circ$). BARTLETT (16), a fait connaître très récemment l'autre isomère ($E_{b_{26}} = 93-94^\circ$; $d_{35} = 1,1261$; $n_D^{35} = 1,4860$), au moment même où une distilla-

(12) FORTEY. — *Journ. Chem. Soc.*, t. 73, 1898, p. 948.

(13) OSTERBERG et KENDALL. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 42, 1920, p. 2616.

(14) DETÈUF. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 31, 1922, pp. 102 et 177.

(15) M. GODCHOT. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 176, 1923, p. 448.

(16) P.-D. BARTLETT. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 57, 1935, p. 224.

tion très raffinée du mélange nous permettait d'isoler simultanément les deux constituants. Néanmoins, notre procédé de séparation demeure de beaucoup le plus pratique de tous ceux qui ont été indiqués jusqu'ici.

PRÉPARATION. — Le cyclohexène ($Eb_{760} = 83-84^{\circ}$), traité selon la technique de DETÈUF, conduit à un mélange de chlorhydrines que l'on rectifie sous pression réduite.

SÉPARATION DES ISOMÈRES (17). — La distillation fractionnée, effectuée à l'aide d'une puissante colonne à billes de 2 mètres de hauteur, nous a permis d'isoler 3 fractions bouillant à température constante ; la première de celles-ci représente le 1.2. dichlorocyclohexane à odeur de citron et déjà connu (18) ; les deux autres correspondent aux deux isomères théoriques, arbitrairement appelés A et B :

Chlorhydrine A, $Eb_{15} = 76^{\circ}$: 5 %.

Chlorhydrine B; $Eb_{15} = 87^{\circ}$: 95 %.

Le composé B, qui prend en masse dans le réfrigérant au cours de la distillation, est rigoureusement identique à l'isomère que GODCHOT avait obtenu cristallisé dans la ligroïne.

2. *Chlorocyclohexanol A* ($Eb_{15} = 76^{\circ}$; $Eb_{760} = 184-185^{\circ}$). Cet isomère, qui n'a pu être totalement débarrassé du dichlorocyclohexane, constitue un liquide incolore assez peu visqueux : $n_D^{16} = 1,4860$; $d_{16} = 1,150$. — R. M. calculée = 34,10 ; R. M. trouvée = 33,42.

Dosage Cl (BAUBIGNY). — Trouvé : 27,94 % ; théorie : 26,39 %.

2. *Chlorocyclohexanol B* ($Eb_{15} = 87^{\circ}$). — Composé solide $F.29^{\circ}$ demeurant facilement en surfusion en donnant un liquide : $n_D^{16} = 1,4850$; $d_{16} = 1,146$.

Dosage Cl (BAUBIGNY). — Trouvé : 26,98 % ; théorie : 26,39 %.

(17) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 200, 1935, p. 748.

(18) FORTEY. — *Journ. Chem. Soc.*, t. 73, 1898, p. 943.

SABATIER et MAILHE. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 137, 1903, p. 241.

C) 2. CHLOROCYCLOHEPTANOLS et 2. CHLOROCYCLOOCTANOLS

La grande difficulté d'obtention de la cycloheptanone et de la cyclooctanone nous a empêché de préparer une quantité suffisamment importante de chlorocyclanols pour permettre d'isoler les isomères A plus volatils quoique leurs présences aient pu être décelées lors du fractionnement. Les isomères B, que nous avons séparés à l'état pur, sont absolument identiques aux chlorhydrines déjà connues. Nous nous bornerons donc à rappeler brièvement la technique suivie pour obtenir ces chlorhydrines qui, nous le verrons plus loin, constituent des termes intermédiaires dans l'isolement d'amino-alcools nouveaux appartenant aux cycles à 7 et 8 atomes de carbone.

La matière première d'où dérivent les composés cycloheptaniques et cyclooctaniques est l'acide ricinoléique dont le glycéride représente la majeure partie de l'huile de ricin. Cet acide éthénique, à la suite de la scission de sa molécule par une oxydation nitrique convenable, donne naissance aux acides subérique (octanedioïque) et azélaïque (nonanedioïque) ; la pyrolyse de leurs sels de thorium (19), conduit respectivement aux cétones alicycliques, à 7 et 8 atomes de carbone.

Le mélange de ces deux cétones est hydrogéné à l'aide du sodium, selon le procédé de WILLSTATTER (20), puis, les alcools, séparés des pinacones par distillation, sont déshydratés par l'anhydride phthalique bouillant. Les deux carbures éthéniques, privés de l'eau, sont ensuite fractionnés à l'aide d'une longue colonne cylindrique remplie de billes de verre. Cette opération permet, en effet, une séparation parfaite des constituants en C⁷ et en C⁸, la différence entre leur point d'ébullition étant voisine de 30°.

Le cycloheptène Eb₇₆₀ = 113-114° (21), fixant l'acide hypochlo-

(19) RŮZICKA et BRÜGGER. — *Helv. Chim. Acta.*, t. 9, 1926, pp. 339 et 499.
M. GODCHOT. — *Bull. Soc. Chim.* (5), t. 1, 1934, p. 1153.

(20) WILLSTATTER, — *D. Ch. G.*, t. 54, 1921, p. 69.

(21) MARKOWNIKOV. — *Journ. f. prat. hem.*, t. 49, 1894, p. 429.

reux, fournit le 2. chlorocycloheptanol qui, après extraction à l'éther et distillation de ce solvant, est rectifié sous pression réduite : $Eb_{16} = 98^{\circ}$; $d_{19} = 1,1351$; $n_D^{19} = 1,4948$ (22).

Le cyclooctène $Eb_{760} = 142-144^{\circ}$ (23) conduit, dans les mêmes conditions, au 2. chlorocyclooctanol : $Eb_{20} = 128-130^{\circ}$; $d_{15} = 1,137$; $n_D^{15} = 1,4938$ (24).

*
**

En résumé, l'action de l'acide hypochloreux sur les cyclènes non substitués, a toujours pour résultat la création de deux chlorocyclanols, l'un plus volatil se formant en petite quantité, difficile à séparer des composés dichlorés, l'autre, plus visqueux et moins réfringent que le précédent, représentant la presque totalité de la chlorhydrine brute.

II. - Action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl 3.4. cyclohexène

La théorie permet de prévoir, par fixation de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène, la formation de huit méthylechlorocyclanols tous racémiques donc issus de la juxtaposition d'énantiomorphes actifs.

Ces chlorhydrines se divisent tout d'abord en deux groupes suivant les positions respectives du radical méthyle et de Cl et OH : le premier est constitué par les quatre 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols .3, l'autre par les quatre 1. méthyl 3. chlorocyclohexanols .4. De plus, dans chacun de ces groupes, les quatre chloro-alcools se répartissent en deux isomères géométriques *cis* et deux *trans*. Enfin, en considérant le carbure actif sur la

(22) M. GODCHOT et Mlle CAUQUIL. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 186, 1928, p. 375.

(23) M. GODCHOT et Mlle CAUQUIL. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 185, 1927, p. 1202.

(24) M. MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 51, 1932, p. 802.

lumière polarisée, chacune des chlorhydrines peut représenter la forme droite, gauche ou racémique.

Nous précisons tout d'abord l'action de l'acide hypochloreux sur le carbure racémique, puis nous étendrons ces recherches aux méthylechlorocyclanols actifs.

A) ACTION DE L'ACIDE HYPOCHLOREUX SUR LE 1. METHYL Δ_3 CYCLOHEXENE *d.l*

GODCHOT et BEDOS (25), en 1924, soupçonnant que la chlorhydrine brute, obtenue suivant la technique de DETÈUF, ne représentait pas un corps pur mais un mélange d'isomères, étaient parvenus à isoler de cette substance deux fractions nettement différentes qu'ils considérèrent comme deux 1. méthyl 1. chloro-cyclohexanols .3 *cis* et *trans* :

$$\text{Eb}_{15} = 95-99^\circ ; d_{13} = 1,1049 ; n_D^{13} = 1,4852$$

$$\text{Eb}_{15} = 99-105^\circ ; d_{13} = 1,109 ; n_D^{13} = 1,4847$$

KOTZ et MERKEL (26), deux années après, séparaient également deux substances, distillant respectivement à $93-96^\circ$ et $98-101^\circ$ sous 13 mm. et signalaient que la deuxième fraction était la plus importante.

Nous-mêmes, ayant fait réagir l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène $\text{Eb}_{760} = 102^\circ 5-103^\circ 5$ résultant de la déshydratation sulfurique du 1. méthylecyclohexanol .3 et ayant séparé les chlorhydrines brutes des divers produits étrangers, nous avons extrait, par distillation à l'aide d'une puissante colonne de 1 m. 50 de hauteur remplie de billes de verre et surmontée d'un rétrogradateur, les deux fractions :

$$\text{Eb}_{16} = 93-94^\circ ; d_{16} = 1,113$$

$$\text{Eb}_{16} = 100-102^\circ ; d_{16} = 1,105$$

La densité de la seconde fraction était légèrement inférieure à celle de la première, tandis que GODCHOT et BEDOS avaient fait

(25) M. GODCHOT et P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 178, 1924, p. 1.184.

(26) KOTZ et MERKEL. — *Journ. f. prat. Chem.*, t. 113, 1926, p. 62.

l'observation inverse. Cette anomalie, d'apparence inexplicable, trouva sa solution lorsque, peu de temps après, aidé des pouvoirs rotatoires spécifiques, nous prouvions l'existence de quatre chlorhydrines actives dans le produit brut résultant de l'action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène droit.

Le fractionnement de ces chlorhydrines racémiques a été entrepris une seconde fois sur 1250 g. de produit brut (27). Des rectifications successives ont été réalisées jusqu'à l'obtention de quatre substances présentant respectivement et sensiblement les propriétés physiques (point d'ébullition, densité, indice de réfraction, viscosité) des quatre 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols. 3 actifs. De plus, nous nous sommes assuré que chacune de ces substances ne se laissait pas scinder en deux fractions différentes par une nouvelle distillation.

Nous avons obtenu ainsi quatre méthylchlorocyclohexanols racémiques que nous désignerons par les lettres A, B, C, D, n'ayant aucune connaissance sur leurs structures moléculaires. Ces chlorhydrines existent dans la matière brute dans les proportions suivantes : A : 10 % ; B : 20 % ; C : 30 % ; D : 40 %. Leurs propriétés physiques sont rassemblées dans ce tableau :

	Eb ₁₆	d ₁₆	n _D ¹⁶	R. M. théorie 38,68	Dosage Cl % théorie 23,91
Chlorhydrine A . . .	79°	1,127	1,4803	37,43	25,61
— B . . .	93-95°	1,105	1,4813	38,18	24,15
— C . . .	100-101°	1,105	1,4840	38,44	24,05
— D . . .	101-102°	1,106	1,4832	38,36	23,80

Seule, la chlorhydrine D est très pure ; les composés B et C sont légèrement souillés par leurs isomères et A renferme un peu de 1. méthyl 3. 4. dichlorocyclohexane.

(27) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 200, 1935, p. 748.

L'étude de l'isomérisie de position de ces chloro-alcools n'a pas été entreprise, GODCHOT et BEDOS (28) ayant prouvé que le mélange brut ne renfermait que des 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols .3 et ayant pu démontrer nous-mêmes avec netteté que les quatre stéréoisomères actifs possédaient la même constitution chimique.

B) ACTION DE L'ACIDE HYPOCHLOREUX SUR LE 1. METHYL Δ_3 CYCLOHEXENE ACTIF

Alors que le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène racémique est une substance facile à préparer, ses énantiomorphes que l'on doit chercher à isoler sans aucune racémication, sont d'obtention beaucoup plus délicate ; il nous a donc paru utile d'insister tout d'abord sur l'isolement du carbure actif. Nous avons étudié ensuite l'action de l'acide hypochloreux sur ce carbure et, enfin, nous avons examiné le mécanisme de la fixation de l'acide hypochloreux en déterminant la structure spatiale des chloro-alcools ayant pris naissance.

I. OBTENTION DU 1. METHYL Δ_3 CYCLOHEXENE ACTIF

1. Méthylcyclohexanone .3 active. La 1. méthylcyclohexanone .3 *d* a été préparée à partir de la pulégone ou 1. méthyl 4. isopropylidèncyclohexanone .3 *d* $E_{760} = 221-222^\circ$ (29), à laquelle on arrache le groupement isopropylidénique au moyen de la technique de RUPE (30), quelque peu modifiée :

Un mélange de 210 g. de pulégone, de 350 cc. d'alcool à 95° et de 110 g. d'acide sulfurique à 1/3 est maintenu à l'ébullition pendant 72 heures. L'addition à ce liquide de quatre fois son volume d'eau salée provoque l'insolubilisation des cétones que l'on sépare par décantation. La solution aqueuse est épuisée à plusieurs reprises avec de l'éther ; les liqueurs extractives, réu-

(28) M. GODCHOT et P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 178, 1924, p. 1374.

(29) WALLACH. — *D. Ch. G.*, t. 28, 1895, p. 1965.

(30) RUPE. — *Ann. der Chem.*, t. 436, 1924, p. 202.

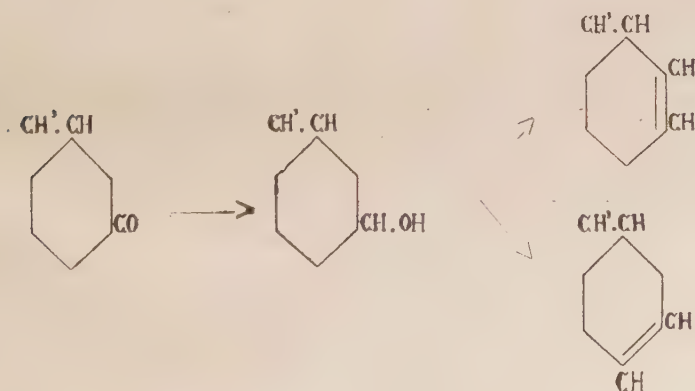
nies aux cétones, sont lavées à l'aide d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. Le solvant est ensuite éliminé par distillation et le résidu est fractionné à l'aide d'une petite colonne à billes de 60 cm. de hauteur ; l'éther et l'alcool se séparent d'abord puis la 1. méthylcyclohexanone .3 distille entre 150 et 170° ; celle-ci, rectifiée à plusieurs reprises, fournit un liquide bouillant à 169° :

$$\alpha_{589} = + 13^{\circ}6 ; \quad \alpha_{546} = + 18^{\circ}7$$

$$(l = 0,5 ; \quad d_{20} = 0,911 ; \quad \alpha_{589} = + 6^{\circ}19 ; \quad \alpha_{546} = 8^{\circ}52) \quad (31)$$

Les différences de pouvoir rotatoire entre ce produit et la cétone régénérée de sa semicarbazone étant faibles et, de plus, ayant besoin d'une grande quantité de cétone, nous nous sommes toujours adressé directement à la cétone non purifiée.

1. Méthyl Δ_3 cyclohexène droit et 1. Méthyl Δ_2 cyclohexène droit. — En solution éthérée, la 1. méthylcyclohexanone .3 d, hydrogénée au moyen de l'action du sodium sur l'eau, se transforme presque uniquement en 1. méthylcyclohexanol .3 trans (32) qui, déshydraté ensuite, fournit un mélange de 1. méthyl Δ_3 cyclohexène et de 1. méthyl Δ_2 cyclohexène.



(31) WALLACH. — *Ann. der Chem.*, t. 289, p. 338: $[\alpha]_{589} = + 13^{\circ}38$.

DCEUVRE. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 53, 1933, p. 173: $[\alpha]_{589} = + 12^{\circ}18$.

GODCHOT et Mlle CAUQUIL. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 198, 1934, p. 663: $[\alpha]_{589} = + 13^{\circ}80$.

(32) M. GODCHOT et Mlle CAUQUIL. — *Loc. cit.*

Dans un grand ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant, on introduit une solution de 40 g. de 1. méthylcyclohexanone .3 d. dans 800 cc. d'éther et une émulsion de 300 g. de carbonate acide de sodium dans 1.000 cc. d'eau puis on ajoute, par petites fractions, 50 g. de sodium. L'éther est ensuite décanté ; le liquide aqueux est épuisé à deux reprises par son volume d'éther ; les liqueurs extractives sont réunies, séchées, puis distillées au bain-marie. Le résidu est alors fractionné par distillation sous pression réduite afin de séparer la pinacone active qui prend naissance également dans l'hydrogénation de la 1. méthylcyclohexanone .3.

Le distillat, constitué par les 1. méthylcyclohexanols .3 *cis* et *trans* et par la cétone inaltérée, est agité avec une solution concentrée de sulfite acide de sodium. La combinaison bisulfitique de la cétone étant soluble dans l'eau et insoluble dans l'éther, les 1. méthylcyclohexanols .3, peu solubles, peuvent être séparés d'abord par décantation, puis par épuisement éthéré de leur solution aqueuse. La solution bisulfitique, additionnée de soude, libère la cétone que l'on entraîne ensuite par un courant de vapeur d'eau ; celle-ci sera hydrogénée dans une opération ultérieure.

La déshydratation des 1. méthylcyclohexanols .3 a d'abord été réalisée par l'anhydride phtalique bouillant, mais nous avons constaté que le carbure obtenu présente un pouvoir rotatoire bien inférieur à celui qu'indiquent les auteurs.

Par contre, la méthode de SENDRENS (33), par déshydratation à l'acide sulfurique, a fourni de bons résultats : 50 g. de cyclohexanol sont chauffés dans un ballon avec 2 g. d'acide sulfurique concentré ; par condensation des vapeurs au moyen d'un réfrigérant descendant, on obtient un mélange de carbures et d'eau. A l'aide d'une ampoule à brome, on fait écouler, directement dans le ballon, de nouvelles quantités de méthylcyclohexanols afin de maintenir constante la quantité d'alcools en présence de l'acide sulfurique.

Les cyclènes, séparés de l'eau, lavés à la soude diluée puis à l'eau, sont dissous dans l'éther. La solution séchée est fraction-

(33) SENDRENS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 154, 1912, p. 1.168.

née par distillation au moyen d'une colonne à billes de 60 cm. de hauteur, puis le carbure est chauffé en présence de quelques grammes de sodium afin d'éliminer les traces de méthylcyclohexanols entraînés. Redistillé, il présente alors à 15° les pouvoirs rotatoires : $[\alpha]_{546} = + 117^{\circ}7$; $[\alpha]_{579} = + 103^{\circ}2$.

En soumettant le mélange de cyclènes isomères à une distillation très lente et fractionnée à l'aide d'une colonne de 1 m. 50 de hauteur remplie de billes de verre surmontée d'un rétrogradeur dans lequel circule de l'eau chaude puis d'un tube de BERTHELOT, on parvient à séparer le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène droit absolument pur : $Eb_{743} = 102^{\circ}5$; $d_{14} = 0,805$; $n_D^{15} = 1,4445$. R. M. calculée : 31,86 ; R. M. trouvée : 31,69. Examiné à 15°, il présente les rotations suivantes : $l = 0,5$; $d = 0,805$;

$$\begin{array}{ll} \alpha_{579} = + 42^{\circ}74 & [\alpha]_{579} = + 106^{\circ}19 \\ \alpha_{546} = + 48^{\circ}75 & [\alpha]_{546} = + 121^{\circ}11 \\ \alpha_{436} = + 84^{\circ}81 & [\alpha]_{436} = + 210^{\circ}73 \end{array}$$

et la dispersion rotatoire :
$$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,740.$$

Ces constantes diffèrent peu de celles qui furent signalées jusqu'ici : $Eb_{753} = 101^{\circ}9$; $d_{15} = 0,8047$; $[\alpha]_{589} = + 110^{\circ}$ (34) ; $[\alpha]_{589} = + 81^{\circ}47$ (35) ; $[\alpha]_{589} = + 107^{\circ}05$ (36).

En poursuivant le fractionnement, on obtient une série de liquides doués de pouvoirs rotatoires de plus en plus faibles, puis un résidu qui, soumis à des rectifications successives à l'aide de colonnes à spirale inoxydable, conduit au 1. méthyl Δ_2 cyclohexène droit dont le poids ne représente que 5 % de celui du carbure brut. Ce carbure nouveau (37), qui n'avait guère été entrevu que par MARKOWNIKOV, constitue un liquide ayant l'aspect de son isomère : $Eb_{743} = 103-104^{\circ}$; $d_{14} = 0,803$; $n_D^{15} = 1,4459$. — R. M. calculée : 31,86 ; R. M. trouvée : 31,86. Son pouvoir rotatoire est plus faible que celui du 1. méthyl Δ_3 cyclohexène : $l = 0,5$; $t = 15^{\circ}$.

(34) MARKOWNIKOV. — *Ann. der Chem.*, t. 336, 1904, p. 314.

(35) ZELINSKY. — *D. Ch. G.*, t. 35, 1902, p. 2.488.

(36) ZELIKOW. — *D. Ch. G.*, t. 37, 1904, 1.377.

(37) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 198, 1934, p. 481.

$\alpha_{570} = + 32^{\circ}30$	$[\alpha]_{579} = + 80^{\circ}44$
$\alpha_{546} = + 36^{\circ}90$	$[\alpha]_{546} = + 91^{\circ}90$
$\alpha_{436} = + 64^{\circ}19$	$[\alpha]_{436} = + 159^{\circ}90$

$$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,739.$$

Afin de contrôler la constitution attribuée à l'un et à l'autre de ces carbures, on a transformé chacun d'eux en acides méthyladipiques par oxydation permanganique. Celle-ci a été réalisée en ajoutant peu à peu une solution de 40 g. de permanganate de potassium dans 2500 cc. d'eau à 10 g. de carbure. Après séparation du bioxyde, le liquide est concentré puis agité avec de l'éther. L'acide, libéré de son sel de potassium par addition d'acide sulfurique, est extrait de la liqueur aqueuse grâce à une série d'épuisements par l'éther. Le solvant, après distillation, abandonne l'acide méthyladipique cristallisé.

Le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène a fourni l'acide β méthyladipique actif (F. 88°), tandis que l'autre carbure se transforme en acide α méthyladipique actif, composé non isolé jusqu'ici, fusible à 58° .

II. — OBTENTION ET SEPARATION DES METHYLCHLOROCYCLOHEXANOLS ACTIFS

L'action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène droit avait fourni à MARKOWNIKOV un produit dont il sépara, par distillation fractionnée, un liquide qu'il considéra alors comme un corps pur : $Eb_{10} = 116,5-117^{\circ}$; $d_{20} = 1,1026$; $\alpha_{589} = + 1^{\circ}11'42''$ (38).

Nous avons réalisé la fixation de l'acide hypochloreux en suivant exactement la technique de DETÈRE. Le produit obtenu par nous, présentant un pouvoir rotatoire supérieur à celui du composé de MARKOWNIKOV : $[\alpha]_{579} = + 5^{\circ}40$; $[\alpha]_{436} = + 6^{\circ}10$, il nous a paru nécessaire de rechercher l'existence de plusieurs isomères actifs dans la chlorhydrine brute ainsi préparée.

(38) MARKOWNIKOV. — *Ann. der Chem.*, t. 336, 1904, p. 319.

Afin de séparer ces divers isomères, le mélange de chlorhydriques est soumis à un premier fractionnement par distillation à l'aide d'une colonne de 1 mètre de hauteur remplie de billes de verre. Les divers liquides obtenus, qui présentent des pouvoirs rotatoires différents, sont fractionnés de nombreuses fois à l'aide d'une colonne de rectification avec rétrogradateur, modèle simplifié de celle de PODBIELNIAK (tube de verre de 1 m. 20 de hauteur renfermant une spirale d'acier inoxydable) jusqu'à ce que chacun des liquides transmette intégralement son pouvoir rotatoire aux nouvelles fractions issues de sa distillation.

Ces opérations ont permis d'obtenir quatre substances, répondant à la formule de méthylechlorocyclohexanols, désignées par les lettres A, B, C et D, leurs structures spatiales étant inconnues (39). La chlorhydrine brute serait un mélange de ces isomères dans les proportions : A : 10 % ; B : 20 % ; C : 30 % ; D : 40 %. Les constantes physiques de ces chlorocyclanols sont les suivantes :

	Eh ₁₆	L _D ¹⁶	d ₁₆	n _D ¹⁶	R.M. (théorie : 38,68)	Dosage Cl % (théorie : 23,90)
Chlorhydrine A..	79°	1,4832	1,120	0,0323	37,87	23,64
— B..	91°	1,4839	1,113	0,2292	38,17	23,83
— C..	93°	1,4861	1,107	0,5557	38,53	23,48
— D..	95°	1,4848	1,110	0,5960	38,33	24,03

	[α] ₅₇₉	[α] ₅₄₆	[α] ₄₃₆	[α] ₄₃₆ [α] ₅₄₆
Chlorhydrine A..	+17,80	+20,14	+33,89	1,682
— B..	— 5,65	— 6,32	—10,42	1,647
— C..	+ 3,68	+ 4,21	+ 6,91	1,643
— D..	+ 9,74	+11,15	+18,50	1,659

(39) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — Loc. cit.

L'action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène actif a donc pour conséquence la formation de *quatre* méthylchlorocyclohexanols et non de deux comme on l'avait précédemment admis. Il reste maintenant à rechercher quelles sont, parmi les huit formules spatiales théoriquement possibles, celles que l'on doit attribuer à ces quatre isomères.

III. — POSITION DU CHLORE DANS LES METHYLCHLOROCYCLOHEXANOLS ACTIFS

Afin de déterminer la position du chlore dans ces composés actifs, nous avons utilisé le principe et la technique employés par GODCHOT et BEDOS (40), dans leurs recherches sur la formule spatiale des méthylchlorocyclohexanols racémiques.

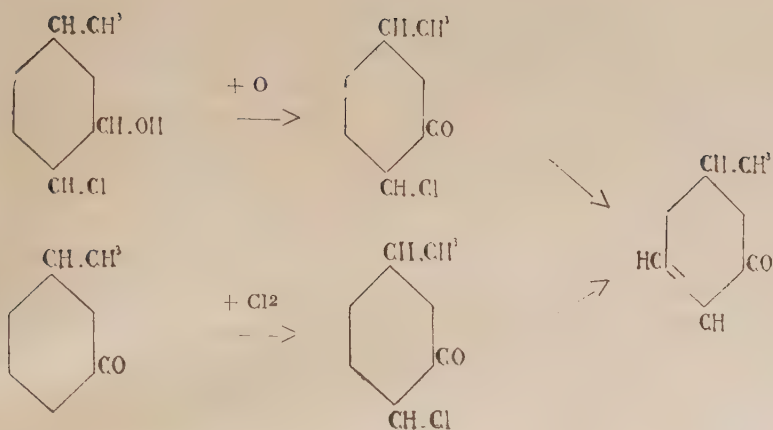
Ce problème se résout de la manière suivante : 1° transformer par oxydation les méthylchlorocyclohexanols en méthylchlorocyclohexanones - 2° éliminer l'acide chlorhydrique de ces cétones chlorées - 3° identifier, au moyen des points de fusion et des pouvoirs rotatoires de leurs semicarbazones (41), la ou les méthylcyclohexénones obtenues avec les méthylcyclohexénones déjà connues ou préparées par une voie ne laissant aucun doute sur leur structure.

Guidé par les recherches de GODCHOT et BEDOS, nous avons transformé, par oxydation, les méthylchlorocyclohexanols en méthylchlorocyclohexanones, puis ces dernières, perdant une molécule d'acide chlorhydrique, ont conduit à une méthylcyclohexénone. Cette cétone éthénique a été ensuite identifiée avec la 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3 active issue des 1. méthyl 1. chlorocyclohexanones .3 préparées elles-mêmes par action du chlore sur la 1. méthylcyclohexanone .3 active.

(40) GODCHOT et BEDOS. — C. R. Ac. Sc., t. 178, 1924, p. 1.374.

BEDOS. — Thèse Sciences, Montpellier, 1925.

(41) Alors que les auteurs ne sont généralement pas d'accord sur le point de fusion, difficile à prendre, des semicarbazones, le pouvoir rotatoire semble être, au contraire, une constante facile à déterminer avec précision.



Ayant observé que les 1. méthyl 4. chlorocyclohexanones .3 étaient susceptibles de s'isomériser facilement en énols doués de pouvoirs rotatoires très différents de ceux des cétones, il nous a paru intéressant de préciser ce phénomène. Notre étude comprendra donc trois parties :

- 1° Préparation de la méthylcyclohexénone à partir des méthylchlorocyclohexanols ;
- 2° Etude des 1. méthyl 4. chlorocyclohexanones .3 actives synthétiques et obtention de la 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3 ;
- 3° Conclusions.

1° PRÉPARATION DE LA MÉTHYLCYCLOHEXÉNONE A PARTIR DES MÉTHYLCHLOROCYCLOHEXANOLS

L'oxydation de l'ensemble des quatre méthylchlorocyclohexanols actifs a été réalisée de la manière suivante : 25 g. de chlorhydrines en solution dans 100 cc. d'acide acétique sont mélangés peu à peu, en chauffant légèrement, à 23 g. de bichromate de potassium en solution dans 100 cc. d'acide sulfurique à 30 %. L'addition d'eau à ce liquide provoque l'insolubilisation des cétones souillées d'alcools non oxydés ; celles-ci sont séparées par décantation, puis par extraction étherée de la solution aqueuse. Le solvant, réuni au produit décanté, lavé avec une

solution saturée de carbonate acide de sodium, est séché, distillé, puis le résidu est rectifié sous pression réduite.

Cette substance est ensuite chauffée avec deux fois son poids de quinoléine et on ne recueille que les produits bouillant à une température inférieure à 200° ; ceux-ci sont fractionnés à nouveau et on ne conserve que la portion distillant entre 168 et 180° .

Après action du chlorhydrate de semicarbazide sur ce produit selon la technique classique, on obtient une semicarbazone que nous avons essayé de scinder en plusieurs constituants par cristallisation fractionnée dans des solvants divers : méthanol, éthanol, benzène, toluène, acétate d'éthyle.

Le point de fusion et le pouvoir rotatoire des diverses fractions examinées demeurant les mêmes, on doit admettre nécessairement l'existence d'une seule méthylecyclohexènone, c'est-à-dire que les positions respectives du chlore et de l'hydroxyle sont les mêmes dans les quatre méthylechlorocyclohexanols. Ce fait prouve, de plus, que, dans l'action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène, quatre chlorhydrines seulement peuvent prendre naissance.

Le semicarbazone ainsi isolée se présente en fines paillettes F. $162-163^{\circ}$ (capillaire) (12). Ses pouvoirs rotatoires spécifiques sont les suivants : $p = 0,246$; $v = 12$ (méthanol) ; $l = 2$.

$\alpha_{579} = -0^{\circ}68$	$[\alpha]_{579} = -16^{\circ}5$
$\alpha_{546} = -0^{\circ}73$	$[\alpha]_{546} = -17^{\circ}7$
$\alpha_{436} = -0^{\circ}85$	$[\alpha]_{436} = -20^{\circ}7$
$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,164$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,073$

En solution méthylique, cette semicarbazone présente le phénomène de mularotation. Au bout de 20 heures, ses constantes déterminées dans les mêmes conditions de concentration sont les suivantes : $[\alpha]_{579} = -21^{\circ}9$; $[\alpha]_{546} = -24^{\circ}1$.

Enfin, signalons que, dans les conditions opératoires, seule prend naissance la semicarbazone en l'absence de toute trace de semicarbazide-semicarbazones (43).

(42) BIBER. - Thèse Göttingen, 1906: F. 158-159°.

KOTZ et STEINHORST. — *Ann. der Chem.*, t. 379, 1911, p. 20: F. 159-160°.

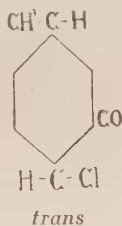
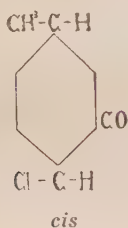
(43) I. MATSOUREVITCH. — *Journ. Soc. phys. chim. R.*, t. 45, 1914, p. 1925.

2° ETUDE DES 1. MÉTHYL 4. CHLOROCYCLOHEXANONES .3 ACTIVES
ET OBTENTION DE LA 1. MÉTHYL Δ_4 CYCLOHEXÉNONE .3 *d*.

a) 1. Méthyl 4. chlorocyclohexanones .3 *d*
et leurs formes énoliques

KOTZ et STEINHORST (44) ont indiqué que la fixation du chlore sur la 1. méthylcyclohexanone .3 active avait lieu en position 4 par rapport au radical méthyle. En effet, la 1. méthyl 4. chlorocyclohexanone .3, traitée par le carbonate de potassium, fournit une 1. méthylcyclohexanol .4 one .3 qui, déshydratée, mène à la 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3 active (semicarbazone F. 159-160°), cétone déjà obtenue par une autre voie ne laissant aucun doute sur sa constitution (45). D'après KOTZ et STEINHORST, l'action du chlore sur la 1. méthylcyclohexanone .3 *d* conduit à deux 1. méthyl 4. chlorocyclohexanones .3, l'une liquide, l'autre solide F. 61-62°, cristallisant au sein de la première et pouvant être purifiée par cristallisation dans la ligroïne.

Ces deux isomères sont les composés *cis* et *trans* :



La 1. méthylcyclohexanone .3 *d* a été chlorée selon la technique de KOTZ et STEINHORST : on fait circuler un lent courant de chlore à travers un mélange de 25 g. de cétone, 20 g. d'eau et 11 g. 2 de carbonate de calcium jusqu'à disparition totale de ce dernier, ce qui a lieu lorsque une seule molécule de chlore a réagi sur une molécule de 1. méthylcyclohexanone .3. On réunit

(44) KOTZ et STEINHORST. — *Ann. der Chem.*, t. 379, 1911, p. 1.

(45) BIEBER. — Thèse, Gottingen, 1906.

GRETHE. — Thèse, Gottingen, 1909.

les produits de 10 opérations et on extrait à l'éther. Celui-ci est lavé avec une solution aqueuse de carbonate acide de sodium séché, puis évaporé ; le résidu est rectifié et on ne conserve que la portion bouillant entre 70° et 120° sous 17 mm., la fraction de tête étant constituée par la 1. méthylcyclohexanone .3 non chlorée (et peut-être aussi par la 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3) et le résidu par des substances polychlorées.

La partie $Eb_{20} = 70-120^\circ$, qui représente 75 % de la masse de cétone, soumise à une distillation fractionnée sous une pression de 12 mm. à l'aide d'une colonne de 0,50 de hauteur remplie de billes de verre, fournit d'abord deux fractions bouillant respectivement à 84° et à 98°, puis un composé dichloré impur $Eb_{12} = 112^\circ$, enfin des produits de condensation $Eb_{12} = 162^\circ$.

Les deux fractions $Eb_{12} = 84^\circ$ et $Eb_{12} = 98^\circ$, qui correspondent à des molécules monochlorées, donnent à froid avec le réactif de ZAPPI, au nitrate de mercure I (46), un précipité blanc abondant et avec le chlorure ferrique une coloration rouge ; ces réactions, caractéristiques de la fonction énol, prouvent que ces liquides sont riches en forme énolique.

1. Méthyl 4. chloro Δ_2 cyclohexénol .3 $Eb_{12} = 84^\circ$. — Cette fraction constitue un liquide peu visqueux incolore, lacrymogène et irritant, dont les propriétés varient en fonction du temps. La structure ne semble pas demeurer immuable, car, conservé quelque temps, cette substance présente avec moins de netteté les réactions des énols, réactions qui deviennent imperceptibles au delà de 150 heures. Il semble donc que le composé primitivement à allure énolique prenne, peu à peu, une forme cétonique.

Les propriétés physiques se modifient également avec le temps : densité, indice et surtout pouvoir rotatoire.

Réfraction moléculaire. — L'indice de réfraction et la densité croissent en fonction du temps ; la réfraction moléculaire diminue légèrement :

	n_D^{19}	d_{19}	R. M.
1 h. après distillation	1,4720	1,093	37,53
10 h. » »	1,4755	1,100	37,38

(46) ZAPPI. — Bull. Soc. Chim. (4), t. 51, 1932, p. 54.

Ces deux valeurs de la réfraction moléculaire sont comprises entre celles, théoriques, de la forme énolique (R. M. = 38,25) et de la forme cétonique (R. M. = 37,20). Il semble donc que l'on se trouve en présence d'un mélange de formes cétonique et énolique devenant de plus en plus riche en cétone. Or, il est probable que, si la transformation de la forme énolique en la forme cétonique est lente quelques heures après distillation, elle soit, au contraire, extrêmement rapide dans les premiers instants qui suivent celle-ci, de telle sorte que la substance très récemment distillée peut être considérée comme étant très riche en énol.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Les résultats des mesures effectuées à 19° pour des temps compris entre 1 minute et 70 heures sont les suivants : (47)

t.	$[\alpha]_{579}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{546}$ $[\alpha]_{579}$
1 m.	+ 119,4	+ 141,4	1,184
15 m.	+ 116,0	+ 137,7	1,187
1 h.	+ 107,4	+ 127,1	1,184
2 h. 30 m.	+ 105,5	+ 125,1	1,186
3 h. 30 m.	+ 88,9	+ 105,6	1,187
20 h.	+ 78,9	+ 95,1	1,205
45 h.	+ 60,3	+ 73,7	1,221
70 h.	+ 49,5	+ 60,8	1,227

Le pouvoir rotatoire diminue progressivement et atteint à la 70^e heure un chiffre deux fois plus faible que la valeur initiale ; la variation est irrégulière : très rapide au début, elle devient avec le temps de plus en plus lente. On peut remarquer que la valeur la plus élevée observée est encore inférieure à celle que l'on aurait s'il était possible d'examiner le liquide au moment même de la condensation de sa vapeur.

(47) Au delà de 70 heures, la substance devient hétérogène par apparition de cristaux.

Ces constantes optiques, qui reflètent la structure spatiale de la molécule, permettent donc de suivre, avec une assez grande netteté, la transformation de l'énol en cétone.

1. *Méthyl 4. chloro Δ_2 cyclohexénol*. $3\text{Eb}_{12} = 98^\circ$. — Ce composé se présente aussi sous forme d'un liquide incolore émettant des vapeurs lacrymogènes et irritantes. Son isolement est rendu délicat du fait qu'il se souille lui-même de son isomère $\text{Eb}_{12} = 84^\circ$ qui prend naissance à ses dépens.

Sitôt distillé, il présente assez fortement les réactions des énols : coloration rouge par le chlorure ferrique, précipité blanc par le réactif de ZAPPEL, puis celles-ci diminuent rapidement d'intensité avec le temps.

Les variations de la densité ($d_{19} = 1,113$) et de l'indice ($n_D^{20} = 1,1780$) sont si faibles qu'elles n'ont pu être appréciées ; la réfraction moléculaire (R. M. = 37,24) une heure après distillation est sensiblement celle de la forme cétonique (R. M. = 37,20).

La dispersion rotatoire demeure peu variable et, seul, le pouvoir rotatoire, décroissant fortement, permet de suivre la transformation émol-cétonique à 19° :

t	$[\alpha]_{579}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{546}$
			$[\alpha]_{579}$
1 m.	+ 63,8	+ 76,5	1.200
15 m.	+ 63,0	+ 75,6	1.200
1 h.	+ 61,5	+ 73,8	1.200
6 h.	+ 53,7	+ 64,3	1.197
24 h.	+ 42,6	+ 51,2	1.202

Tautomérisation des 1. méthyl 4. chloro Δ_2 cyclohexénols. 3.

Il existe un équilibre entre les deux énols portés à une température d'environ 100° , l'un d'entre eux donnant une quantité importante de l'autre isomère séparable ensuite par distillation fractionnée.

Isomérisation : Fraction énolique $Eb_{12} = 84^{\circ}$ —» Fraction énolique $Eb_{12} = 98^{\circ}$. — On maintient une heure à l'ébullition sous une pression de 12 mm. la portion énolique $Eb_{12} = 84^{\circ}$ dans un ballon surmonté d'une colonne de 0,50 de hauteur remplie de billes de verre, jouant le rôle de réfrigérant ascendant ; après avoir séparé une quantité du produit inaltéré, on constate que le point d'ébullition s'élève progressivement jusqu'à 92° .

Si on détermine le pouvoir rotatoire avant puis après chauffage suivi de distillation, on observe un abaissement notable et la valeur demeure comprise entre celles des deux fractions $Eb_{12} = 84^{\circ}$ et $Eb_{12} = 98^{\circ}$.

Pouvoir rotatoire avant distillation :

$$[\alpha]_{579} = + 119^{\circ}4 \qquad [\alpha]_{546} = + 141^{\circ}1$$

Pouvoir rotatoire après distillation :

$$[\alpha]_{579} = + 96^{\circ}3 \qquad [\alpha]_{546} = + 114^{\circ}1$$

Tout se passe donc comme si l'énol $Eb_{12} = 84^{\circ}$ s'était partiellement isomérisé en énol $Eb_{12} = 98^{\circ}$.

Isomérisation : Fraction énolique $Eb_{12} = 98^{\circ}$ —» Fraction énolique $Eb_{12} = 84^{\circ}$. — Le mélange des deux composés est soumis à une distillation à l'aide d'une colonne de 0,50, remplie de billes de verre, jusqu'à ce que le point d'ébullition atteigne 98° sous 12 mm. afin de priver complètement l'énol le moins volatil de son isomère $Eb_{12} = 84^{\circ}$. Après avoir maintenu le résidu à 100° pendant une heure, on reprend la distillation et on sépare à nouveau une fraction très importante de la substance $Eb_{12} = 84^{\circ}$ présentant une constante rotatoire extrêmement voisine de celle du produit $Eb_{12} = 84^{\circ}$ précédemment isolé :

$$t = 19^{\circ} \qquad [\alpha]_{579} = + 117^{\circ}1 \qquad [\alpha]_{546} = + 139^{\circ}0$$

Chaque fraction énolique maintenue vers 100° , donnant naissance à une notable proportion de l'autre isomère, on doit admettre l'existence d'un équilibre entre les deux formes énoliques, lorsque la température atteint une certaine valeur. Si on

élimine du mélange, l'un de ces énols, il tendra à se reformer aux dépens de l'autre afin de rétablir l'équilibre momentanément rompu.

Passage des 1 . méthyl 4 . chloro Δ_2 cyclohexénols . 3 aux 1 . méthyl 4 . chlorocyclohexanones . 3. — Les variations, avec le temps, des propriétés physiques (densité, indice, pouvoir rotatoire, dispersion rotatoire) et chimiques (réaction de ZAPPI, chlorure ferrique) des formes énoliques nous avaient déjà amené à admettre que celles-ci donnaient naissance, à la température ordinaire, à des composés cétoniques isomères. Nous avons pu étudier de plus près ce problème en montrant que l'une ou l'autre de ces formes énoliques se transformait lentement en un mélange des deux 1 . méthyl 4 . chlorocyclohexanones . 3 *cis* et *trans*.

Chacune des portions énoliques, refroidie à -15° , ne fournit pas de cristaux peu de temps après sa distillation mais, au contraire, si le liquide est abandonné plusieurs jours, il apparaît, dans la masse huileuse, de fines aiguilles considérées par KOTZ, avec juste raison, comme l'une des 1 . méthyl 4 . chlorocyclohexanones . 3 isomères. La proportion de cette substance solide devient de plus en plus importante, mais le liquide ne prend jamais complètement en masse et il reste toujours une huile qui baigne les cristaux.

1 . Méthyl 4 . chlorocyclohexanone . 3 solide. — L'un ou l'autre des produits énoliques, abandonné huit jours, est ensuite refroidi à -17° . La partie cristalline, essorée, lavée à la ligroïne, est dissoute à chaud dans ce solvant ; par refroidissement, se séparent de très belles aiguilles incolores atteignant souvent 4 cm. de longueur. Quelle que soit la fraction énolique initiale, cette substance solide fond au même point ($F. 69-70^\circ$ (capillaire) et présente le même pouvoir rotatoire : $p = 0,358$; $v = 10$ (éthanol) ; $l = 2$; $t = 19^\circ$.

$$\alpha_{579} = + 1^\circ 02$$

$$\alpha_{546} = + 1^\circ 19$$

$$\alpha_{436} = + 2^\circ 77$$

$$[\alpha]_{546}$$

$$= 1,166$$

$$[\alpha]_{579}$$

$$[\alpha]_{579} = + 14^\circ 23$$

$$[\alpha]_{546} = + 16^\circ 62$$

$$[\alpha]_{436} = + 38^\circ 65$$

$$[\alpha]_{436}$$

$$= 2,328$$

$$[\alpha]_{546}$$

Cette cétone, distillée rapidement à 90° sous 12 mm., fournit un liquide visqueux, ne présentant pas les caractères des énoles, cristallisant lentement en quelques heures : $d_{19} = 1,098$; $n_D^{19} = 1,4727$. - R. M. calculée (cétone) = 37,20 ; R. M. trouvée = 37,40.

$$[\alpha]_{546} = + 269^{\circ}0 ; [\alpha]_{579} = + 227^{\circ}0 ; \frac{\alpha_{546}}{\alpha_{579}} = 1,185$$

1. Méthyl 4. chlorocyclohexanone .3 liquide. - Le liquide, privé de la cétone solide, est refroidi de nouveau à 15° puis centrifugé rapidement pour éliminer les quelques cristaux nouvellement formés. On obtient ainsi la 1. méthyl 4. chlorocyclohexanone .3 liquide légèrement souillée par son isomère.

Provenant de l'un ou de l'autre des produits énoïques, cette cétone ($d_{19} = 1,1145$; $n_D^{19} = 1,4778$. — R. M. calculée = 37,20 ; R. M. trouvée = 37,19), présente le même pouvoir rotatoire :

$$t = 19^{\circ} ; [\alpha]_{579} = + 2^{\circ}78 ; [\alpha]_{546} = + 4^{\circ}75.$$

Ce dernier est beaucoup plus faible en solution alcoolique :

$$[\alpha]_{546} = + 0^{\circ}46 \text{ (p} = 0,543 \text{ ; v} = 10 \text{ (éthanol) ; l} = 2 \text{ ; } \alpha_{546} = + 0,05).$$

Comparaison des énoles et des cétones précédents. — Réunissons quelques constantes de ces composés :

	Fraction énolique Eb ₁₂ = 84°	Cétone solide	Cétone liquide	Fraction énolique Eb ₁₂ = 98°
	—	—	—	—
d_{19}	1,093	1,098	1,1145	1,113
n_D^{19}	1,4720	1,4727	1,4778	1,4780

La fraction énoïque Eb₁₂ = 84°, une heure après distillation, et la cétone solide ont des densités et des indices voisins ; d'autre part, la cétone liquide et la fraction énoïque Eb₁₂ = 98° sont très peu différents.

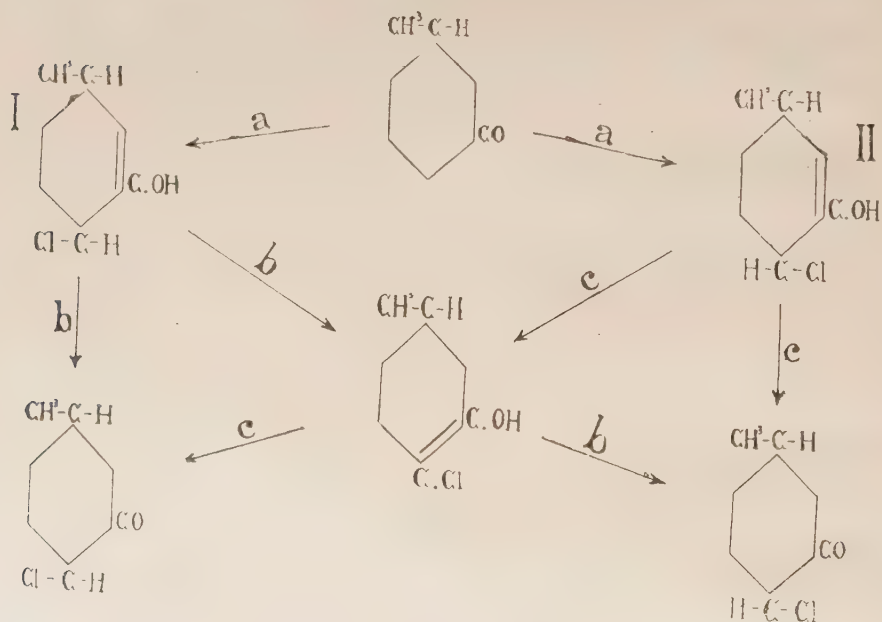
L'énoï Eb₁₂ = 84° a donc tendance à fournir plus facilement la cétone solide que la cétone liquide, puisque, une heure après distillation, ses propriétés sont très proches de celles de la cétone solide et différentes de la cétone liquide ; il semble donc que la

substance $Eb_{12} = 84^\circ$ soit la forme énolique sensiblement pure de la cétone solide. Par un même raisonnement, on peut considérer l'énol $Eb_{12} = 98^\circ$, qui se transforme surtout en cétone liquide, comme étant la forme énolique de celle-ci.

*
**

En résumé, dans l'énol $Eb_{12} = 84^\circ$ et dans la cétone solide, le radical méthyle et l'atome de chlore ont les mêmes positions respectives ; dans l'énol $Eb_{12} = 98^\circ$ et dans la cétone liquide, ils offrent, au contraire, l'autre position possible.

Toutes les transformations isomériques observées peuvent être réunies, de façon schématique, dans le tableau suivant :



L'action du chlore sur la 1. méthylcyclohexanone .3 conduit aux deux énols I et II (tracé a).

Pour expliquer simplement la transformation d'une forme énolique en un mélange des deux formes cétoniques, on est obligé d'admettre un troisième énol intermédiaire instable, le 1. méthyl 4. chloro Δ_3 cyclohexénol .3, dans lequel toute isomérisation

cis-trans a disparu puisqu'il ne renferme plus qu'un seul carbone asymétrique. La cétonisation de cet émol rétablissant le second carbone asymétrique, l'atome de chlore, primitivement dans le plan du cycle, devra osciller d'un côté ou de l'autre de ce plan et il en résultera la formation simultanée des deux cétones isomères. Selon le tracé b, l'émol I donnera naissance aux deux cétones, et celles-ci dériveront encore de l'émol II selon le tracé c.

Enfin, le passage de l'un à l'autre des émol se comprend aisément en faisant intervenir la troisième forme émolique.

Ces équilibres tautomériques sont à rapprocher de ceux des dibromures d'érythrène 1.2 et 1.4 (48), des dicétones α (49) et, surtout, de ceux des deux 1. méthyl 3. chlorocyclohexanones 4 et de leur forme émolique unique nettement mis en lumière par GODCHOT et BEDOS (50).

b) 1. Méthyl Δ_4 cyclohexénone . 3 d

Seulement entrevue par KOTZ et STEINHORST, cette cétone active a été préparée en chauffant rapidement les 1. méthyl 4. chlorocyclohexanones . 3 actives avec le double de leur poids de quinoléine. Le distillat, fractionné, fournit un liquide passant entre 168 et 180° que l'on soumet à l'action du chlorhydrate de semicarbazide.

La semicarbazone est recristallisée dans le méthanol : F. 162-163° (capillaire) ; $[\alpha]_{546} = -17^{\circ}7$; $[\alpha]_{579} = -16^{\circ}5$.

Il y a donc identité absolue entre cette semicarbazone et celle obtenue en partant des méthylchlorocyclohexanols actifs (51).

En vue de régénérer la cétone active, la semicarbazone est placée dans un ballon avec une solution d'acide oxalique. On chauffe pour libérer la cétone puis on entraîne celle-ci par un courant de vapeur d'eau ; le distillat est centrifugé et la cétone,

(48) MOUREU. — *Ann. Chim. Phys.* (10), t. 14, 1930, p. 301.

(49) Ch. PREVOST. — *Ann. Chim. Phys.* (10), t. 10, 1928, p. 413.

(50) GODCHOT et BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 180, 1925, p. 295.

(51) Voir page 34.

séparée par décantation, est ensuite rectifiée par distillation fractionnée.

La 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3 droite est un liquide incolore d'odeur agréable : $d_{17} = 0,9328$; $n_D^{17} = 1,4535$ (52). — R. M. calculée = 32,01 ; R. M. trouvée = 31,90.

Son pouvoir rotatoire a été déterminé :

$$p = 1,401 ; v = 10 \text{ (éthanol)} ; l = 2$$

$\alpha_{579} = + 1^{\circ}44$	$[\alpha]_{579} = + 5^{\circ}13$
$\alpha_{546} = + 1^{\circ}95$	$[\alpha]_{546} = + 6^{\circ}96$
$\alpha_{436} = + 6^{\circ}15$	$[\alpha]_{436} = + 21,95$
$\frac{\alpha_{546}}{\alpha_{579}} = 1,354$	$\frac{\alpha_{436}}{[\alpha]_{546}} = 3,153$

Cette cétone dextrogyre présente donc un rapport de dispersion très élevé.

3° CONCLUSIONS

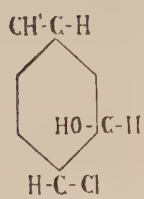
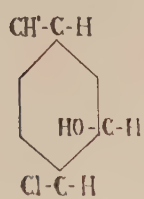
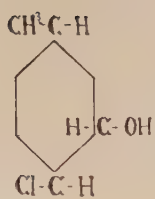
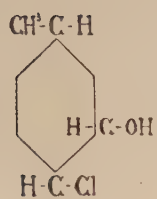
Les recherches précédentes permettent de faire ressortir deux faits importants ; nous avons prouvé successivement :

1° que les quatre méthylchlorocyclohexanols actifs conduisent à une seule méthylcyclohexénone, c'est-à-dire que l'atome de chlore et le radical méthyle présentent toujours les mêmes positions respectives.

2° que la semicarbazone de la méthylcyclohexénone provenant des méthylchlorocyclohexanols est identique à celle de la 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3 active, de synthèse, ce qui ne peut avoir lieu que si le chlore et le groupe méthyle sont en position 1.4.

Il en résulte que les quatre chlorhydrines A, B, C, D, doivent être représentées par les formules de constitution suivantes :

(52) BEDOS. — Thèse Sciences, Montpellier, 1925. — Constantes de la 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3 racémique : $d_{26} = 0,919$; $n_D^{21} = 1,44635$.

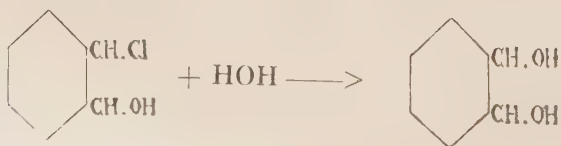


ou par leurs images dans un miroir.

CHAPITRE II

ISOMERIE CIS-TRANS DES 2.CHLOROCYCLANOLS

Dans le but d'établir la constitution des diverses chlorhydrines précédemment signalées, il nous a paru intéressant de substituer à l'atome de chlore, un groupe hydroxyle, transformant ainsi le 2. chlorocyclanol en un cyclanediol 1.2 connu, dans lequel la position relative des fonctions OH a été déterminée avec certitude :



Cette réaction, qui n'est autre que l'hydrolyse de l'ester monochlorhydrique d'un glycol, sera réalisée par chauffage prolongé de la chlorhydrine avec l'eau. L'opération sera rendue plus rapide en ajoutant une faible quantité d'une substance miscible à l'eau, susceptible de réaliser un mélange homogène.

La saponification par la soude en solution aqueuse n'est pas applicable, car les chlorhydrines B se transforment rapidement en époxycyclanes et les chlorhydrines A donnent lieu, par arra-

chement d'acide chlorhydrique, à la formation de cétones cyclaniques correspondantes (53).

On examinera successivement l'action de l'eau sur les chlorhydrines A, puis sur les chlorhydrines B. Nous montrerons que cette étude permet d'attribuer aux composés A une même structure spatiale et aux corps B l'autre forme stéréoisomérique.

I. - Action de l'eau sur les chlorocyclanols A

Le chloro-alcool est dissous dans un mélange hydro-alcoolique de titre faible de manière à obtenir une solution à 1/15 de chlorhydrine. Celle-ci est maintenue à l'ébullition vers 90° dans un ballon surmonté d'un réfrigérant destiné à la condensation totale des vapeurs.

2. *chlorocyclopentanol A* ($Eb_{15} = 44^{\circ}$). — Le chauffage prolongé pendant une trentaine d'heures ne conduit qu'à un arrachement extrêmement réduit d'acide chlorhydrique.

2. *chlorocyclohexanol A* ($Eb_{15} = 76^{\circ}$). — L'hydrolyse est un peu plus intense quoique demeurant très faible. Après 70 heures de chauffe, on retrouve, outre la presque totalité de la chlorhydrine initiale, une faible quantité de glycol dont l'identification ne put être réalisée avec une certitude suffisante.

1. *Méthyl 4. chlorocyclohexanol .3 A* ($Eb_{16} = 79^{\circ}$). — Chauffée 70 heures, la liqueur ne renferme qu'une faible quantité d'acide chlorhydrique. A 120° pendant 10 heures, dans un autoclave, en présence d'oxyde de plomb, l'arrachement d'acide est à peine plus marqué.

En conséquence, l'action de l'eau sur les chlorocyclanols A,

(53) P.-D. BARTLETT et R.-V. WHITE. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 56, 1934, p. 2785.

P.-D. BARTLETT. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 56, 1934, p. 1990.

P.-D. BARTLETT. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 57, 1935, p. 224.

excessivement lente, n'a pas permis de révéler la structure spatiale de ces composés.

II. - Action de l'eau sur les chlorocyclanols B

Chacune des chlorhydrines B (54) a été soumise à l'action de l'eau dans les mêmes conditions que les isomères A. Le phénomène est souvent assez complexe et dépend essentiellement du cycle auquel appartient la chlorhydrine (55).

2. *Chlorocyclopentanol B* ($E_{b_{15}} = 84^{\circ}$). — Une solution de 15 g. de chlorocyclopentanol dans 150 cc. d'alcool à 25° est maintenue 1 heures à l'ébullition ; l'acide libéré est neutralisé de temps à autre par addition de carbonate acide de sodium sans excès. Après distillation de l'eau et de l'alcool, le résidu, fractionné sous pression réduite, permet de séparer d'abord une petite quantité de chlorhydrine inaltérée, puis une forte proportion de cyclopentanediol. Celui-ci ($E_{b_{21}} = 136^{\circ}$) ne fournit pas de complexe acétonique et on peut conclure à l'absence totale de diol *cis* ; d'autre part, la phényluréthane, préparée par action de l'isocyanate de phényle, fond à 221° . On identifiera donc ce glycol avec le cyclopentanediol *trans*, de structure bien établie puisqu'il a été scindé en ses antipodes optiques (56).

Au cours du chauffage prolongé du chlorocyclopentanol et de l'eau, il ne s'est formé aucun autre composé ; on ne perçoit jamais l'odeur de l'époxy-cyclopentane et la cyclopentanone a été vainement recherchée.

En conclusion, l'action de l'eau sur le chlorocyclopentanol B donne rapidement, uniquement et directement naissance au cyclopentanediol *trans*.

(54) Dans le cas des 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols . 3, remplacer B par D, chlorhydrine la moins volatile.

(55) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 200, 1935, p. 748.

(56) VAN LOON. — Thèse Delft, Pays-Bas, 1919.

M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. RICHAUD. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 199, 1934, p. 1233.

Il en résulte que le chlorocyclopentanol B semble présenter la structure *trans*, aucune épimérisation n'étant vraisemblable.

2. *Chlorocyclohexanol B* ($Eb_{15} = 87^{\circ}$). — Réalisée dans des conditions identiques, l'hydrolyse de la fonction ester du 2. chlorocyclohexanol est beaucoup plus lente que celle du chlorocyclopentanol B. Après 40 heures d'ébullition, la liqueur hydro-alcoolique neutralisée, puis fractionnée, fournit une quantité appréciable de chlorhydrine inaltérée ainsi qu'une forte proportion de cyclohexanediol *trans* caractérisé par son point de fusion $F. 104^{\circ}$ (57), celui de sa diphényluréthane $F. 221^{\circ}$ et son incapacité de fournir une combinaison acétonique (58).

L'action de l'eau sur le chlorocyclohexanol B, aboutissant à la formation du cyclohexanediol *trans*, on admettra cette structure pour la chlorhydrine génératrice.

La solution hydro-alcoolique distillée est épuisée à plusieurs reprises par l'éther ; le solvant, lavé à l'eau salée, est ensuite desséché sur sulfate neutre de sodium anhydre, puis distillé ; il reste un résidu, constitué en grande partie par l'aldéhyde cyclopentanique, reconnaissable par son odeur et par ses propriétés vaso-dilatatrices. Celle-ci, mise en évidence par formation de sa combinaison bisulfite, fut caractérisée à l'aide du point de fusion de sa semicarbazone, qui se présente en cristaux fusibles à $123-124^{\circ}$ (59).

L'interprétation de cette réaction est la suivante : dans une première phase, l'élimination transversale de l'acide chlorhydrique par union de l'atome de chlore et de l'hydrogène du groupe hydroxyle crée deux liaisons libres ; il y a ensuite rupture de la valence unissant le carbone 1 au carbone 6 et enfin liaison de ce dernier au carbone 2.

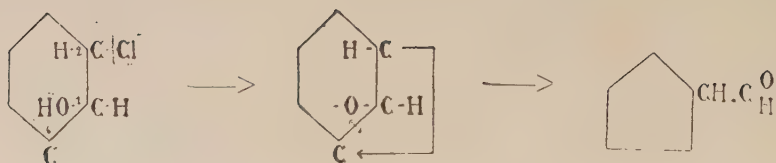
Le résultat de cette élimination est une régression de cycle avec création d'une fonction aldéhyde aux dépens de la fonction alcool :

(57) M. GODCHOT et F. TABOURY. — *Bull. Soc. Chim* (4), t. 13, 1913, p. 536.

(58) DERY. — *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* (4), t. 41, 1922, p. 318.

(59) WALLACH. — *Ann. der Chem.*, t. 347, 1906, p. 326.

URION. — *Annales Chimie*, 1934, p. 44.



Cette réaction est à rapprocher de celles signalées par TIFFENEAU (60) dans l'action du nitrate d'argent sur le 2 iodocyclohexanol, par TIFFENEAU et Mlle TCHOUBAR (61) dans la deshydratation du trans cyclohexanediol 1.2 par l'oxyde d'aluminium à 250-300° et par GODCHOT et MOUSSERON (62) dans la désamination des 2. aminocyclanols.

Signalons enfin que, au cours du chauffage de la chlorhydrine avec l'eau, il ne se forme ni époxycyclohexane, ni cyclohexanone.

Nécessité absolue de l'eau. — S'il est évident que la réaction d'hydrolyse ne peut avoir lieu par chauffage de la chlorhydrine dans un solvant anhydre, rien ne prouvait, à priori, que la réaction de régression nécessitait obligatoirement la présence de l'eau.

Après un chauffage prolongé, dans un autoclave, à 120-130°, de solutions anhydres de 2. chlorocyclohexanol B dans l'éthanol ou dans le toluène, la chlorhydrine fut retrouvée intégralement et absolument inaltérée. Il en résulte que la présence de l'eau est rigoureusement nécessaire à la régression de cycle dont le mécanisme doit être, sans doute, beaucoup plus complexe que nous l'avons admis.

Influence de la réaction du milieu. — Le cyclopentylformaldéhyde et le cyclohexanediol se formant simultanément, nous avons modifié les conditions expérimentales afin d'étudier les variations des rendements en chacun de ces corps. L'action de l'eau a été examinée en milieu neutre et en milieu acide.

(60) TIFFENEAU. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 159, 1914, p. 771.

(61) TIFFENEAU et Mlle TCHOUBAR. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 198, 1934, p. 1624.

(62) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 198, 1934, p. 2000.

1° *Action de l'eau en milieu neutre.* — L'acide chlorhydrique libéré ralentissant l'action de l'eau, nous avons éliminé cet acide au fur et à mesure de sa formation.

Le mélange hydro-alcoolique précédent a été maintenu à 120° pendant 8 heures dans un autoclave en présence d'oxyde de plomb récemment préparé. Après isolement des diverses substances, le bilan suivant a été établi :

2 . chlorocyclohexanol B	: 20 %
cyclohexanediol . 1 . 2 <i>trans</i>	: 70 %
cyclopentylformaldéhyde	: 10 %

La même opération, réalisée sous la pression atmosphérique à 90° pendant 80 heures, fournit davantage de glycol et moins d'aldéhyde.

La neutralité du milieu semble donc favoriser la réaction d'hydrolyse.

2° *Action de l'eau en milieu acide.* — En présence de l'acide, contrariant la réaction d'hydrolyse, l'action de l'eau doit conduire à une plus grande formation d'aldéhyde.

En effet, pour 100 parties de chlorhydrine en solution hydro-alcoolique renfermant 5 % d'acide chlorhydrique chauffée à 90° pendant 40 heures, on retrouve :

2 . chlorocyclohexanol	: 20 %
cyclohexanediol . 1 . 2	: 5 %
cyclopentylformaldéhyde	: 65 %
produit non identifié	: 10 %

La cyclohexanone n'a pu être décelée.

Si l'on tient compte de la chlorhydrine récupérée, le rendement en aldéhyde atteint 80 %.

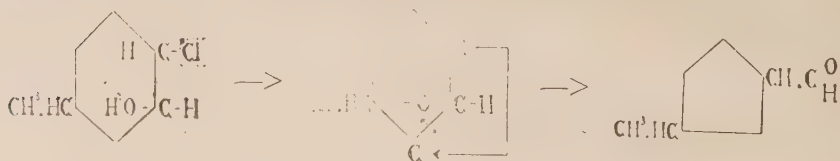
Le mélange précédent, chauffé sous pression pendant 10 heures à 120°, fournit un rendement en aldéhyde supérieur à 85 % de la chlorhydrine initiale.

1 . Méthyl 4 . chlorocyclohexanol . 3 D (Eb₁₆ = 101-102°). — Lorsqu'on maintient à l'ébullition pendant 70 heures une solution de 15 g. de cette chlorhydrine dans 100 cc. d'un mélange hydro-alcoolique en neutralisant de temps à autre par addition de carbonate acide de sodium, on constate que la quantité d'aci-

de chlorhydrique formé est nettement inférieure à celle que libère le chlorocyclohexanol B dans les mêmes conditions (63).

On isole alors du liquide, à côté d'une forte proportion de chlorhydrine inaltérée, une petite quantité de 1. méthylcyclohexanediol 3.4 trans, identifié par son point de fusion F.63° (64) et son incapacité de fournir une combinaison acétonique. Le groupement hydroxyle et l'atome de chlore semblent donc être situés, dans la chlorhydrine, en position trans.

On sépare aussi un faible pourcentage de 1. méthylcyclopentylformaldéhyde .3 caractérisée par le point de fusion de sa semicarbazone F. 135° (65). Cette aldéhyde prend naissance par élimination transversale d'acide chlorhydrique selon le mécanisme suivant :



La recherche de composés cétoniques ou époxydiques a été négative.

Dans ces conditions expérimentales, on obtient au plus 10 % de diol et 5 % d'aldéhyde. En vue d'augmenter ces rendements, nous avons apporté les modifications suivantes :

1° *Action de l'eau en milieu neutre.* — Le chauffage d'une solution hydro-alcoolique de 1. méthyl 4. chlorocyclohexanol .3 à 15 % en présence d'oxyde de plomb ou d'oxyde de zinc provoque l'arrachement d'une forte quantité d'acide chlorhydrique avec formation de diol et d'aldéhyde. Si la réaction est effectuée à 140° pendant 8 heures à l'autoclave, la chlorhydrine

(63) TIFFENEAU et Mlle TCHOUBAR (loc. cit.) ont montré que le 1. méthylcyclohexanediol .3.4 trans perd plus difficilement les éléments de l'eau que le cyclohexanediol .1.2, trans.

(64) M. GODCHOT et P. BÉDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 175, 1922, p. 1411.

(65) TIFFENEAU. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 159, 1914, p. 773. — BEILSTEIN, suppl.vii, p. 15.

disparaît complètement et les composés qui prennent naissance sont dans la proportion :

1. méthylcyclohexanediol 3.4 : 90 %

1. méthylcyclopentylformaldéhyde . 3 : 10 %

2° *Action de l'eau en milieu acide.* — La chlorhydrine, en solution à 15 % dans un mélange hydro-alcoolique renfermant 5 % d'acide chlorhydrique, est maintenue pendant 60 heures au point d'ébullition du liquide. Elle fournit un mélange sensiblement équimoléculaire de 1. méthylcyclohexanediol 3.4 et de 1. méthylcyclopentylformaldéhyde . 3.

Lorsque l'opération est réalisée à l'autoclave à 140° pendant 8 heures, on obtient une proportion importante d'aldéhyde (80 % de la chlorhydrine initiale), une petite quantité d'une substance solide non identifiée et on ne retrouve ni chlorocyclanol, ni cyclanediol.

2. *Chlorocycloheptanol B.* ($Eb_{16} = 98^{\circ}$). — Le 2. chlorocycloheptanol, en solution hydro-alcoolique à 15 %, est chauffé vers 90° ; l'acide libéré est neutralisé au fur et à mesure de sa formation par additions répétées de petites quantités de carbonate acide de sodium.

L'arrachement d'acide chlorhydrique est assez rapide puisque, après 20 heures de chauffage, la chlorhydrine a totalement disparu.

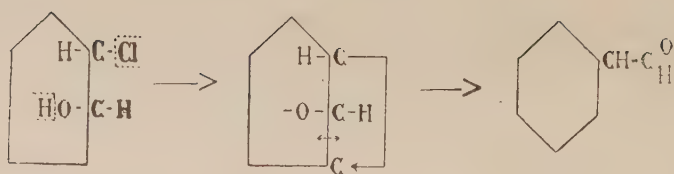
On ne retrouve aucune trace de cycloheptanediol 1.2 ou de composés cétoniques ou oxydiques, mais on isole, par contre, une forte quantité de cyclohexylformaldéhyde dont la semicarbazone, recristallisée dans un mélange d'éthanol et de benzène, est fusible à 167-168° (66).

La réaction de régression est absolument comparable à celles, précédemment indiquées :

(66) BOUVEAULT. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 291, 1903, p. 1049: F. 176°.

WALLACH. — *Ann. der Chem. u. Ph.*, t. 347, 1906, p. 331: F. 167-168°.

ZELINSKY et GUTT. — *D. Ch. G.*, t. 400, 1907, p. 3081: F. 173-174°.



Dans les mêmes conditions opératoires, alors que les chlorocyclohexanols donnent surtout des diols et peu d'aldéhydes le 2. chlorocycloheptanol ne s'hydrolyse pas et présente une tendance très grande à la régression.

2. *Chlorocyclooctanol B* ($Eb_{20} = 128-130^\circ$). — A 90° , dans les conditions déjà signalées, en solution hydro-alcoolique à 15 %, le 2. chlorocyclooctanol libère lentement le chlore de sa molécule ; ce n'est qu'après 80 heures d'ébullition que la chlorhydrine est complètement transformée.

Le mélange hydro-alcoolique neutralisé est soumis à un entraînement par la vapeur d'eau, puis le distillat est épuisé par l'éther. Après élimination du solvant, le résidu ne se combine ni au sulfite acide de sodium, ni à la semicarbazide. La cycloheptylformaldéhyde (67) ne prend donc pas naissance par régression de cycle dans l'action de l'eau sur le chlorocyclooctanol. Le cyclooctanediol et les composés cétoniques ou oxydiques n'ont pu être décelés.

Par contre, on met facilement en évidence un hydrocarbure. Pour cela, on distille soigneusement la liqueur et on ne recueille que quelques cc. de liquide que l'on épuise par le chloroforme. Le solvant, séparé, séché sur sulfate neutre de sodium anhydre, est additionné de brome jusqu'à légère coloration ; après évaporation, il abandonne un produit difficilement cristallisable. Il n'a pas été possible d'identifier ce dérivé bromé avec certitude, mais sa formation est néanmoins suffisante pour prouver l'existence d'un composé à fonction éthénique qui nous paraît être le cyclooctanediène $\Delta_1 \Delta_3$.

L'action de l'eau sur le 2. chlorocyclooctanol est donc complètement différente de celle de l'eau sur les autres 2. chlorocyclo-

(67) ZELINSKY. — *Journ. Soc. Phys. Chim. R.*, t. 38, 1906, p. 929.

nols ; ce fait est, du reste, général, le cycle C^8 se comportant différemment des autres cycles dans de nombreuses réactions.

*
**

En résumé, il ressort de cette étude que les chloro-alcools A et B présentent vis-à-vis de l'eau des actions totalement différentes dans leur intensité.

Les chlorhydrines A, qui correspondent aux isomères les plus volatils, réagissent très faiblement avec l'eau alors que leurs isomères géométriques B (ou D), qui possèdent un point d'ébullition plus élevé, conduisent à des cyclanediols trans, ou à des aldéhydes avec raccourcissement de cycle.

Les chlorocyclanols B (ou D), donnant naissance à des cyclanediols trans, pourront être assimilés aux monoesters chlorhydriques de ces diols, c'est-à-dire considérés comme étant les formes trans des chlorhydrines isomères (68). De plus, l'analogie des réactions de régression permet de rapprocher la structure du 2. chlorocycloheptanol B de celle du 2. chlorocyclohexanol B. Seule, l'action de l'eau sur le 2. chlorocyclooctanol B n'apporte aucun renseignement nouveau sur sa forme spatiale (69).

On retrouve dans l'élimination transversale d'acide chlorhydrique dans un chloro-alcool trans, la facilité que TIFFENEAU et Mlle TCHOUBAR (70) avaient observée pour la trans-élimination d'eau des cyclohexanediols 1.2., et cette analogie constitue un appui nouveau en faveur de la structure trans des chlorocyclanols B.

Les chlorocyclanols A, dont la structure ne put nous être révélée directement, seraient les composés cis.

Enfin, on observe que l'action de l'eau sur les chlorocyclanols trans conduit toujours à la formation des composés les plus sta-

(68) Hypothèse en accord avec celle de BARTLETT.

(69) On lui attribuera cependant la même forme qu'aux autres chloroalcools B, en raison de l'action comparable de la potasse (M. MOUSSERON, Thèse Sciences, Montpellier, 1931, p. 117).

(70) TIFFENEAU et Mlle TCHOUBAR. — Loc. cit.

bles. Le chlorocyclooctanol fournit un carbure éthénique à cycle moins tendu, les chloro-alcools des cycles à 6 et à 7 atomes de carbone (et surtout le 2. chlorocycloheptanol) donnent lieu à des aldéhydes de cycles inférieurs, tandis que l'arrachement de l'acide chlorhydrique du 2. chlorocyclopentanol trans se réalise sans changement de structure.

On peut rapprocher ces faits de ceux déjà signalés dans l'action des organo-magnésiens sur les chlorhydrines (71) et dans la désamination des 2. aminocyclanols (72).

III. -- Etude physico-chimique de l'action de l'eau sur le 2. chlorocyclopentanol et le 2. chlorocyclohexanol trans

Dans le chapitre précédent, nous avons montré que l'eau réagit sur les 2. chlorocyclanols trans, en libérant toujours de l'acide chlorhydrique, soit en les transformant en cyclanediols de même cycle (réaction d'hydrolyse), soit en donnant naissance à des aldéhydes de cycles moins condensés en atomes de carbone (réaction de régression).

Nous avons remarqué également que, si le 2. chlorocyclopentanol trans n'est soumis qu'à la seule réaction d'hydrolyse, le 2. chlorocycloheptanol trans, par contre, ne subit uniquement que la réaction de régression. Les chlorhydrines cyclohexaniques fournissent simultanément ces deux types de réaction, qui peuvent être intensifiés ou réduits réciproquement suivant les conditions expérimentales.

A) ETUDE DE LA RÉACTION D'HYDROLYSE

Le 2. chlorocyclopentanol trans, qui, en raison de la stabilité de son cycle, est incapable de fournir, sous l'action de l'eau,

(71) M. GODCHOT. — *Bull. Soc. Chim.* (5), t. 1, 1934, p. 1153.

(72) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 198, 1934, p. 2000

des composés à chaîne moins condensée en carbone, constitue la chlorhydrine idéale pour procéder à une étude physico-chimique de la réaction d'hydrolyse des chlorocyclanols.

Nous nous sommes rendu compte ensuite que le 2. chlorocyclohexanol trans réagissait sur l'eau à 76° uniquement par voie d'hydrolyse, la réaction de régression n'ayant lieu qu'au delà d'une certaine température.

Le dispositif expérimental utilisé est fort simple : un ballon de 250 cc. renfermant la solution de chlorhydrine est surmonté d'un puissant réfrigérant ; le bouchon du ballon est traversé par un tube vertical dont l'extrémité supérieure est recourbée à 120° et effilée et dont l'extrémité inférieure, plongeant dans le liquide, est repliée à 180°. Le chauffage est réalisé au moyen d'un bain d'eau maintenu à une température donnée. Le liquide contenu dans le ballon est prélevé à l'extrémité du tube effilé.

Les solutions utilisées ont été préparées en pesant exactement 10 g. de chloro-alcool et en diluant celui-ci avec 40 cc. d'acétone et une quantité d'eau distillée suffisante pour obtenir 150 cc. Ce mélange entre en ébullition à 76°.

Le dosage de l'acide libéré est effectué sur 1 cc. de solution, en présence de rouge de méthyle, au moyen de soude n/10 ou n/100, contenue dans une microburette.

Si, dans ces conditions de dilution (75 molécules d'eau environ pour 1 molécule de chloro-alcool), la réaction est irréversible, la vitesse d'hydrolyse v à l'instant t est proportionnelle à la quantité de chlorhydrine présente ; si a est le poids initial de chlorocyclanol, x celui du chloro-alcool transformé à l'instant t , on doit avoir :

$$v = \frac{dx}{dt} = K(a - x)$$

K étant la constante de vitesse d'hydrolyse.

Cette équation différentielle permet de déterminer la constante K en fonction de a , x et t :

$$K = \frac{1}{t} \text{Log.} \frac{a}{a - x}$$

2. *Chlorocyclopentanol trans.* — Nous avons réuni dans un même tableau les pourcentages de chlorhydrine transformée et les valeurs de K déduites de ceux-ci.

t (heures)	x (%)	K
2	2,15	108,1 . 10 ⁻⁴
3	3,15	106,8
7	7,00	103,4
10	9,75	102,2
23,3	19,20	91,3
29,8	23,15	88,5
33	25,25	87,9
49,5	35,20	87,5

Les valeurs de K étant décroissantes, l'action de l'eau sur le 2. chlorocyclopentanol n'est pas irréversible.

Par contre, si on examine l'action de l'eau dans les mêmes conditions, mais en présence d'un excès d'oxyde de zinc, on constate que la constante de vitesse est sensiblement indépendante de l'instant où elle est mesurée :

t (heures)	x (%)	K
2	6,7	345.10 ⁻⁴
3	9,7	340.
5	15,7	341.
7	21,3	342.
9,5	27,4	337.
24	57,4	334.
29,5	64,3	348.
32	67,3	348.

La réaction, irréversible en milieu neutre, limitée en présence d'acide, présente donc les caractères d'une réaction d'hydrolyse.

2. *Chlorocyclohexanol trans.* — Les valeurs suivantes de K ont été obtenues :

t (heures)	x (%)	K
2	0,48	$21,5 \cdot 10^{-4}$
3	0,62	20,0
5	0,92	15,9
10,5	1,68	16,4
23,6	3,84	16,5
30	4,82	16,4
33	5,20	16,1
50	7,92	16,3
58	9,00	16,2
75	11,34	16,0
101	14,67	15,7
121	17,15	15,5

Les quantités d'acide libérées étant assez réduites, on observe de faibles variations de la constante de vitesse.

Un examen comparatif des résultats obtenus, d'une part, dans l'hydrolyse du 2. chlorocyclopentanol *trans* et, d'autre part, dans celle du 2. chlorocyclohexanol *trans* réalisées dans des conditions identiques de température, de pression, de dilution et de chauffage, montre que la constante de vitesse d'hydrolyse du 2. chlorocyclopentanol est environ cinq fois celle du 2. chlorocyclohexanol.

Cette anomalie apparente trouve une explication simple. On sait que VAVON (73), à la suite de recherches sur l'hydrolyse des esters phtaliques et succiniques acides de cyclohexanols α substitués par des radicaux monovalents acycliques et sur l'estérification de ces alcools par ces acides, a prouvé que la vitesse de réaction d'un dérivé disubstitué 1.2 d'un cyclane (fonction et radical) est d'autant plus grande que l'encombrement stérique du radical est plus faible. Ainsi, la vitesse de réaction d'un

(73) VAVON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 49, 1931, p. 937 (Conférence).

isomère *cis* est moins grande que celle de l'isomère *trans*, la fonction et le radical étant plus proches dans le *cis* que dans le *trans*.

En faisant jouer l'encombrement stérique, on concevra facilement que, dans les chlorocyclanols, le radical hydroxyle gênera d'autant plus l'action de l'eau sur l'atome de chlore qu'il sera plus proche de celui-ci. L'hydrolyse sera donc plus lente dans le 2. chlorocyclohexanol *trans*, pour lequel les deux fonctions se trouvent rapprochées par suite de la déformation du cycle (théorie de SACHSE (74), que dans le 2. chlorocyclopentanol *trans* dont le cycle est sensiblement plan.

Cette même hypothèse permet aussi d'expliquer l'hydrolyse réduite des chlorocyclanols *cis*, composés dans lesquels l'hydroxyle est très proche de la fonction ester.

En résumé, la saponification par l'eau de la fonction ester chlorhydrique des 2. chlorocyclanols sera d'autant plus rapide que l'encombrement stérique résultant de la position du groupe hydroxyle sera moins grand.

B) ETUDE DE LA RÉACTION DE RÉGRESSION

A 88°, l'action de l'eau sur le 2. chlorocyclohexanol devient plus complexe car, à la réaction d'hydrolyse, vient se superposer une réaction de régression de cycle.

L'étude a été réalisée comme il est précédemment décrit. La solution s'effectue en dissolvant 10 g. de chlorhydrine dans un mélange de 40 cc. d'éthanol et d'une quantité d'eau distillée telle que le volume final soit 150 cc. Ce mélange entre en ébullition à 88°. La constante de vitesse *K* a été calculée à des temps différents, en admettant que les réactions sont irréversibles (75).

(74) SACHSE. — *D. Ch. G.*, t. 23, 1890, p. 1363; *Z. f. ph. ch.*, t. 10, 1892, p. 203; t. 11, 1893, p. 185.

(75) Dans ces conditions, la chlorhydrine se transforme en cyclohexane-diol 1.2 *trans* (80 %) et en cyclopentylformaldéhyde (20 %).

t (heures)	x (%)	K
5	8,1	167,5 . 10 ⁻⁴
9	12,9	153,2
24,5	28,3	135,5
34,5	35,6	127,2
48,5	44,3	120,5
81	58,3	116,1
105	69,3	112,3
129	76,0	111,0
146	79,2	107,4

K décroît rapidement au début, car la chlorhydrine, étant fortement attaquée par l'eau, libère une grande quantité d'acide chlorhydrique gênant ensuite la réaction d'hydrolyse.

Si on fait agir l'eau dans les mêmes conditions, mais en présence d'oxyde de zinc, on obtient, pour la constante de vitesse, des valeurs peu différentes (76) :

t (heures)	x (%)	K
5	10,14	216 . 10 ⁻⁴
9	17,07	208
23,15	37,20	206
26,25	42,35	210
28,50	44,40	205
32,50	49,11	207
48	63,84	211
52	65,50	204

En résumé, l'action de l'eau sur le 2. chlorocyclohexanol trans à 88° se manifeste par deux phénomènes irréversibles en milieu

(76) Pour suivre la réaction, on dose l'acide chlorhydrique par la méthode de VOHLARD-CHARPENTIER.

neutre mais dont l'un au moins est réversible en milieu non neutralisé (hydrolyse).

De plus, on observe que la constante de vitesse K croît rapidement avec la température.

Nous avons également examiné l'action de l'eau sur le 2. chlorocyclohexanol à 106° .

On obtient un liquide bouillant à 106° en dissolvant 10 g. de chlorocyclohexanol et 50 cc. d'éthanediol dans une quantité d'eau distillée telle que le volume final soit de 150 cc.

En milieu non neutralisé, K décroît rapidement mais cette diminution peut être due à l'influence de quantités importantes d'acide chlorhydrique libéré :

t (heures)	x (%)	K
0,5	8,43	1758.10^{-4}
1,25	14,67	1268
2	18,03	989
4	28,26	829
6	34,23	697
8	39,73	632
23,25	64,60	447
28	69,00	417
60	87,10	340

A cette température, la constante de vitesse de la réaction de régression est bien supérieure à celle de la réaction d'hydrolyse puisque 85 % de la chlorhydrine transformée fournissent la cyclopentylformaldéhyde.

Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus dans l'action de l'eau à 88° (qui ne donnait que 10 % d'aldéhyde), on déduit que la constante de vitesse de la réaction de régression croît plus rapidement avec la température que celle de la réaction d'hydrolyse.

Pour préparer l'aldéhyde, on aura donc avantage à opérer à la plus haute température possible compatible avec la stabilité thermique de la chlorhydrine.

*
**

Dans le paragraphe II, nous avons admis que le 2. chlorocyclopentanol A et le 2. chlorocyclohexanol A réagissaient sur l'eau selon les lois de l'hydrolyse. Nous venons de démontrer maintenant l'existence d'une telle réaction et il nous paraît possible de considérer ces chloro-alcools comme étant, dès lors, les monoesters chlorhydriques des cyclanediols trans.

Nous avons observé également que la constante de vitesse d'hydrolyse du 2. chlorocyclopentanol trans est nettement supérieure à celle du 2. chlorocyclohexanol trans.

Enfin, au-delà de 88°, le 2. chlorocyclohexanol trans est soumis à deux réactions, l'une d'hydrolyse, l'autre de régression, irréversibles en milieu neutre.

CHAPITRE III

OBTENTION DES EPOXYCYCLANES

La fonction époxyde, en série alicyclique, est en relation étroite avec les chlorocyclanols 1.2, les aminocyclanols 1.2 et les cyclanediols 1.2, car on observe le passage direct des époxycyclanes à ces substances.

STÉRÉOCHEMIE. — Lorsque le cycle ne présente pas de substitution, on peut attribuer à ces composés deux formes isomériques *cis* et *trans*, suivant la configuration spatiale du chaînon oxydique. La création de nouveaux carbones asymétriques provoquera un accroissement du nombre théorique des isomères et ainsi, par exemple, quatre formules développées pourront être assignées au 1. méthyl 3.4. époxycyclohexane, deux de celles-ci représentant les isomères *trans* et les deux autres, les composés *cis*.

Cependant, il a été constaté que les époxycyclanes connus offraient une même forme quant à leur pont oxydique. Celle-ci ne semble pas être actuellement bien établie et plusieurs auteurs attribuent à ces composés une structure *cis*, tandis que d'autres voient en eux la forme *trans* des chlorocyclanols qui leur donnent très facilement naissance. D'ailleurs, leur structure nous importe peu, puisque nous verrons, dans un chapitre ultérieur, que les amino-alcools, qui dérivent des époxydes cyclaniques, présentent une même structure *trans*.

PRÉPARATION. — Les époxycyclanes s'obtiennent par divers procédés, mais deux seulement sont retenus :

1° *Oxydation perbenzoïque des cyclènes*, méthode due à PRI-LESHAEFF (77) et mise au point par Mlle LÉVY et LAGRAVE (78).

2° *Action de l'hydroxyde de potassium sur les 2. chlorocyclanols* (79). — Ce procédé, très pratique, a été utilisé lorsque nous désirions obtenir une quantité importante d'époxyde.

Nous décrirons d'abord nos recherches sur les époxycyclanes non substitués et nous insisterons davantage sur le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane dont la stéréochimie était peu connue.

I. - Epoxycyclanes non substitués

I. — *Epoxycyclopentane*. — L'action prolongée de la potasse sur une solution étherée anhydre de 2. chlorocyclopentanol trans fournit quantitativement l'époxycyclopentane (rendement supérieur à 98 %) avec dégagement de chaleur.

Par contre, dans les mêmes conditions, la potasse demeure complètement inactive vis-à-vis du 2. chlorocyclopentanol cis.

L'action du sodium sur la chlorhydrine trans, en solution alcoolique, aboutit à la formation d'époxycyclopentane, tandis que le 2. chlorocyclopentanol cis fournit un carbure.

La chlorhydrine cis ne donnant pas d'époxyde, le 1. 2 époxy-cyclopentane obtenu par GODCHOT et TABOURY (80), dans l'action de la potasse sur le mélange des deux chloro-alcools isomères est donc exclusivement constitué par un seul composé.

II. — *Epoxycyclohexane*. — Le 2. chlorocyclohexanol trans, en solution étherée, traité par la potasse, fournit le 1. 2 époxy-cyclohexane avec un excellent rendement. L'isomère cis, dans les mêmes conditions, ne donne qu'une faible quantité d'époxyde (81).

(77) PRILESHAEFF. — *Journ. Soc. Phys. Chim. R.*, t. 42, 1910, p. 1387.

(78) Mlle LÉVY et LAGRAVE. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 37, 1925, p. 1597.

(79) DETÈUF. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 31, 1922, p. 178.

(80) M. GODCHOT et F. TABOURY. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 14, 1913, p. 537.

(81) P. BARTLETT. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 57, 1935, p. 224.

III. — *Epoxy cycloheptane et epoxy cyclooctane.* — Ces époxydes, préparés par action de la potasse sur les 2. chlorocyclanols trans, représentent un seul des deux stéréoisomères et sont identiques à ceux qui ont été déjà signalés par DERX (époxy cycloheptane) (82) et par GODCHOT et Mlle CAUQUIL (époxy cyclooctane) (83).

II. - 1. Méthyl 3.4.époxy cyclohexanes

Les 1. méthyl 3.4.époxy cyclohexanes pouvant être obtenus en partant soit du 1. méthyl Δ_3 cyclohexène racémique, soit de la 1. méthyl 4. isopropylidène cyclohexanone .3 droite (pulégone), on examinera successivement les composés racémiques, puis les formes actives de ces époxydes.

1. MÉTHYL 3.4.ÉPOXYCYCLOHEXANES *d.l.*

TIFFENEAU (84), traitant, par la potasse fondue, les 1. méthyl 1. iodocyclohexanols .3, isole un 1. méthyl 3.4.époxy cyclohexane ; GODCHOT et BEDOS (85) obtinrent ce dernier par action de la potasse sur une solution étherée de 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols .3. Or, ces divers produits ne représentent pas un corps chimique bien défini, mais un mélange d'époxydes isomères dans lequel l'un d'eux prédomine fortement.

Lorsqu'on fait réagir la potasse, non plus sur une solution étherée du mélange des quatre chlorhydrines, mais sur des solutions de chacune d'elles, on constate que le rendement en oxyde n'est pas le même pour tous les chlorocyclanols isomères. Ainsi, dans les mêmes conditions opératoires, le 1. méthyl 1. chlorocyclohexanol 3 A reste peu altéré, l'isomère B fournit un époxy-

(82) DERX. — *R. Tr. Ch. Pays-Bas*, t. 41, 1922, p. 312.

(83) M. GODCHOT et Mlle CAUQUIL. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 192, 1931, p. 962.

(84) TIFFENEAU. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 159, 1914, p. 771.

(85) M. GODCHOT et P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 175, 1922, p. 1411.

de et les chlorhydrines C et D se transforment quantitativement en 1. méthyl 3.4 époxycyclohexanes.

Les oxydes issus des chlorhydrines C et D sont identiques ; en effet, ils fournissent, par fixation d'eau, le même 1. méthyleyclohexanediol 3.4 trans (F. 63-64° ; diphényluréthane F. 176° (86) et l'action de l'ammoniac sur chacun d'eux conduit au même 1. méthyl 4. aminocyclohexanol .3.

Par contre, l'époxyde dérivant de la chlorhydrine B, donnant lieu à un amino-alcool stéréoisomère du précédent (87), doit présenter une structure spatiale différente.

Le 1. méthyl 3.4 époxycyclohexane préparé avant nous n'est donc pas une entité chimique et, ainsi que nous le verrons plus loin, renferme, au moins, deux époxydes isomères, l'un d'eux prédominant.

1. MÉTHYL 3.4. ÉPOXYCYCLOHEXANES DROITS

Les résultats précédents nous ont amené à penser que l'époxyde actif de MARKOWNIKOV (88) n'était pas une substance bien définie.

L'action de la potasse sur chacun des quatre 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols .3 actifs a été examinée. Les faibles quantités de chloro-alcools A et B dont nous disposions n'ont pas permis d'isoler les époxydes actifs absolument privés de chlorhydrines. Les pouvoirs rotatoires des époxydes C et D, obtenus purs, sont les suivants :

$$\begin{aligned} \text{1. méthyl 3.4. époxycyclohexane C : } [\alpha]_{546} &= + 52^{\circ}9 \\ (\alpha &= 24,97; l = 0,5; d = 0,944) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{1. méthyl 3.4. époxycyclohexane D : } [\alpha]_{546} &= + 52^{\circ}6 \\ (\alpha &= 24,82; l = 0,5; d = 0,944) \end{aligned}$$

Ces derniers sont suffisamment voisins pour que l'on puisse émettre l'hypothèse que ces deux substances représentent le

(86) M. GODCHOT et P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 175, 1922, p. 1411.

(87) Se reporter page 124.

(88) MARKOWNIKOV. — *Ann. der Chem.*, t. 336, 1904, p. 816.

même époxyde, hypothèse déjà confirmée par l'étude des composés racémiques.

Distillation fractionnée de l'époxyde de MARKOWNIKOV. — Ne parvenant à obtenir les époxydes A et B, nous avons essayé de les séparer, ainsi que les autres isomères, par distillation fractionnée à l'aide d'une très puissante colonne.

200 g. d'époxyde actif : $[\alpha]_{546} = + 53^{\circ}6$ ($\alpha = + 25,2$; $l = 0,5$; $d = 0,942$), provenant de l'action de la potasse sur le mélange des quatre 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols. 3 actifs, ont été fractionnés très lentement au moyen d'une colonne de 1 m. 50 de hauteur remplie de billes de verre, surmontée d'un rétrogradateur et d'une colonne de BERTHELOT. Deux liquides, possédant des propriétés légèrement différentes, ont été obtenus en tête et en queue de distillation :

	Eb ₇₅₆	α ₅₇₉	$[\alpha]_{546}$	$\frac{\alpha_{546}}{\alpha_{579}}$	n_D^{17}	d_{17}	R. M. théorie: 31,77)
Fraction I	146°3	+ 46°3	+ 52°6	1,132	1,4473	0,942	31,78
Fraction II	146°5	+ 48°1	+ 54°6	1,134	1,4487	0,943	31,84

Ces résultats paraissent montrer l'existence de plusieurs corps, qu'il nous a été impossible de séparer par cette voie.

Distillation fractionnée de l'époxyde résultant de l'oxydation par C⁶H⁵ - CO²H du 1. méthyl Δ_3 cyclohexène actif. — Le 1. méthyl 3.4. époxycyclohexane, préparé avec un excellent rendement, a été fractionné de la manière indiquée ci-dessus. Deux liquides différents ont encore été obtenus, montrant ainsi que la fixation directe de l'oxygène sur la double liaison du carbone, pouvant être réalisée de manières diverses, conduit effectivement à plusieurs isomères ; mais, malgré le soin apporté dans la rectification, on n'est pas parvenu à isoler deux produits chimiquement définis :

	$[\alpha]_{579}$	$[\alpha]_{546}$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}}$
Fraction I	+ 46°7	+ 52°8	1,132
Fraction II	+ 48°2	+ 54°6	1,131

*
**

Lorsque le cycle ne présente pas de substitution, nous avons constaté que, seuls, les chlorocyclanols *trans* donnaient facilement naissance à des époxydes, c'est-à-dire que les époxycyclanes déjà décrits sont constitués par un seul isomère.

Au 1. méthyl 3.4. époxycyclohexane correspondent, au moins, deux formes isomériques que nous désignerons par les lettres *a* et *b*. L'une, *isomère a*, a été obtenue à l'état pur sous ses formes active et racémique à partir des 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols .3 C et D, tandis que l'autre, *isomère b*, issue du 1. méthyl 4. chlorocyclohexanol .3 B, quoique assez nettement mise en évidence, n'a pu être parfaitement isolée. Son existence sera prouvée dans l'étude chimique qui suit et également par des déterminations physiques (89).

(89) M. MOUSSERON et L. SOUCHE. — Inédit.

DEUXIEME PARTIE

2. AMINOCYCLANOLS

L'étude des amino-alcools acycliques, en raison de leurs propriétés physiologiques remarquables, a pris, ces dernières années, une extension considérable ; au contraire, celle des aminocyclanols 1.2., composés de grand intérêt par leur structure simple et leur obtention facile, n'avait pas été mise au point. Quelques chimistes, au cours de recherches, avaient mentionné l'existence de ces bases, mais aucune étude méthodique et approfondie de ces corps n'avait été réalisée jusqu'ici.

Les premiers termes remontent à 1905, date à laquelle BRUNEL (1), venant d'obtenir l'époxycyclohexane, rechercha les réactions chimiques de ce composé nouveau. Il montra que l'ammoniac, les amines primaires ou secondaires, sont susceptibles de se fixer sur le pont oxydique en donnant des aminocyclanols dans lesquels la fonction amine est primaire, secondaire ou tertiaire.

Plus tard, KOTZ et MERKEL (2) obtinrent un 1. méthyl 3. aminocyclohexanol .4 et fixèrent les positions respectives du radical méthyle et des fonctions OH et NH^2 . Ils étudièrent aussi de

(1) BRUNEL. — *Ann. Chim. Phys.* (8), t. 6, 1905, p. 257.

(2) KOTZ et MERKEL. — *Journ. f. prat. Chem.* (2), t. 113, 1926, p. 62.

nombreux dérivés du 2. diméthylaminocyclohexanol et du 2. diéthylaminocyclohexanol.

Enfin, plus récemment, GODCHOT et MOUSSERON (3) décrivent le 2. aminocyclopentanol, qui, de tous les amino-alcools alicycliques, est le moins complexe par sa faible condensation en carbone et la forme spatiale plane de son cycle.

Une série de 2. aminocyclanols phénylés, à fonction alcool tertiaire, a été obtenue, en 1931, par Mlle LÉVY et SEIRAS (4) : 1. phényl 2. aminocyclohexanol . 1, 1. phényl 2. diméthylaminocyclohexanol . 1, 1. méthyl 4. phényl 3. aminocyclohexanol . 4, 1. méthyl 4. phényl 3. diméthylaminocyclohexanol . 4.

En dehors de ces amino-alcools de formule relativement simple, d'autres ont été signalés ; ce sont les 2. aminocyclanols . 1 pipéraziniques, obtenus et étudiés dans quatre cycles C⁵, C⁶, C⁷ et C⁸ par GODCHOT et MOUSSERON (5) et des composés assez difficilement assimilables à des corps cyclaniques : 2. aminotétrahydronaphtol . 1 et bis (1. hydroxy 2. tétrahydronaphtyl) amine de DEICKE (6), 2. aminodihydrindol . 1 et bis (1. hydroxy 2. dihydrindol) amine de SPILKER (7) dont POPE et READ (8) ont fait une étude fort approfondie.

Mentionnons encore un certain nombre d'amino-alcools 1. 2., 1. 3. ou 1. 4., obtenus par hydrogénation catalytique des aminophénols (9).

De tous ces aminocyclanols, seuls le 2. aminocyclopentanol et le 2. aminocyclohexanol ont été résolus en leurs antipodes par GODCHOT et MOUSSERON (10).

Nous nous sommes proposé de préparer des amino-alcools nouveaux répartis dans les divers cycles C⁵, C⁶, C⁷ et C⁸, en

(3) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 51, 1932, p. 1270.

(4) Mlle LÉVY et SEIRAS. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 49, 1931, p. 1834.

(5) M. MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 51, 1932, p. 482.

M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 194, 1932, p. 616.

(6) B. DEICKE. — *Lieb. Ann. Ch.*, t. 288, p. 116, 540.

(7) SPILKER. — *D. Ch. G.*, t. 26, 1893, p. 1542.

(8) POPE et READ. — *Journ. Chem. Soc.* t. 99, 1911, p. 2074.

(9) SENDERENS et ABOULENG. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 177, 1923, p. 158.

HECKEL et ADAMS. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 47, 1925, p. 1712.

(10) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 51, 1932, pp. 1270 et 1277.

orientant surtout nos recherches vers l'obtention d'isomères optiquement actifs. Il nous paraissait, en effet, de grand intérêt de rechercher les variations de l'activité optique avec les changements de cycles et avec la substitution de radicaux hydrocarbonés aux hydrogènes supportés soit par un carbone de la chaîne, soit par l'azote du groupe aminogène. Certains cas d'isomérisie ont retenu notre attention et nous nous sommes attaché à éclaircir quelques problèmes de stéréochimie.

Grâce à l'étude des complexes cuivriques des aminocyclanols, il nous a été possible d'approfondir nos connaissances sur les positions respectives des fonctions alcool et amine.

Enfin, l'examen de la variation du pouvoir rotatoire de ces bases avec le degré de leur ionisation nous a amené à déterminer la valeur de la constante de dissociation de la fonction amine de ces nouveaux composés.

La seconde partie de notre mémoire sera donc divisée comme il suit :

CHAPITRE I. — *Obtention et dédoublement des 2.aminocyclanols.*

CHAPITRE II. — *Structure des 2.aminocyclanols.*

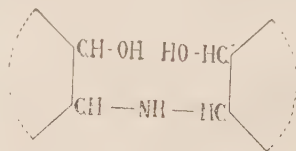
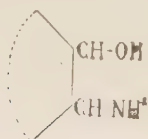
CHAPITRE III. — *Dissociation des 2.aminocyclanols.*

CHAPITRE PREMIER

OBTENTION ET DEDOUBLEMENT

Les amino-alcools que nous étudierons sont des composés renfermant au moins une chaîne cyclanique supportant, sur deux carbones voisins, les fonctions alcool et amine.

Or, suivant que ces composés posséderont un seul cycle ou deux cycles fondamentaux identiques (11), nous obtiendrons des 2. aminocyclanols . 1 ou 1 . hydroxy 2 . cyclanyl amines et des bis (1 . hydroxy 2 . cyclanyl) amines :



Nous diviserons donc ce chapitre en deux parties :

- A) 1 . Hydroxy 2 . cyclanyl amines ou 2 . aminocyclanols.
- B) Bis (1 . hydroxy 2 . cyclanyl) amines.

(11) BRUNEL (Thèse Sciences, Paris, 1905), a tenté vainement d'obtenir les tris (1 . hydroxy 2 . cyclanyl) amines.

A. === 1. HYDROXY 2. CYCLANYLAMINES
ou 2. AMINOCYCLANOLS. 1

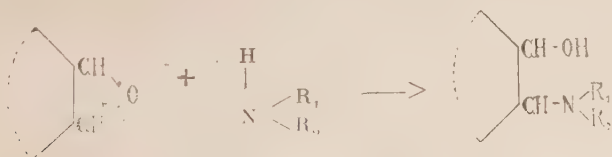
Les procédés qui permettent d'obtenir les 2. aminocyclanols sont peu nombreux :

1° Fixation de l'ammoniac ou des amines sur les époxycyclanes et, corrolairement, action de celles-ci sur les 2. chlorocyclanols trans ;

2° Hydrogénation catalytique des ortho amino-phénols.

De ces deux procédés, seul, le premier a été retenu et fournit d'excellents rendements.

L'obtention des amino-alcools par fixation de l'ammoniac ou des amines primaires ou secondaires se réalise à la suite de la rupture du pont oxydique :



R₁ et R₂ étant soit H, soit un radical monovalent.

Remarquons, dès à présent, que l'ammoniac et les amines primaires se combinent aussi à l'époxyde en donnant lieu aux bis (1. hydroxy 2. cyclanyl) amines.

Les 2. chlorocyclanols trans réagissent également sur l'ammoniac ou les amines en donnant des aminocyclanols et des bis (1. hy-

droxy 2. cyclanyl) amines. Selon KOTZ et MERKEL (12), ce résultat final serait obtenu en deux temps : dans une première phase, la base aminée transforme le 2. chlorocyclanol en 1. 2. époxycyclane qui, ensuite, fixe une seconde molécule d'amine pour donner le 2. aminocyclanol.

Pour obtenir les aminocyclanols, on chauffe dans un petit autoclave spécial pouvant supporter 20 kgs de pression, l'époxyde avec une solution hydro-alcoolique d'ammoniac ou d'amine à une température comprise entre 100° et 140°, pendant un temps variable suivant la difficulté de préparation du composé. Afin d'éviter la formation de la bis (1. hydroxy 2. cyclanyl) amine, en proportion importante, on met en réaction une quantité d'ammoniaque ou d'amine telle qu'elle corresponde à une fois et demie celle qui serait théoriquement nécessaire pour transformer complètement l'époxyde.

Après distillation de l'eau et de l'alcool, on obtient un résidu qui, rectifié sous pression réduite, fournit le 2. aminocyclanol.

DÉDOUBLEMENT DES 2. AMINOCYCLANOLS. Le 2. aminocyclanol obtenu, présentant dans sa molécule au moins deux carbones asymétriques, est un composé racémique susceptible d'être scindé en ses antipodes optiques. Pour obtenir ceux-ci, il sera nécessaire de créer une dissymétrie dans la molécule racémique en combinant les antipodes à un acide actif. Par cristallisation fractionnée convenable, on parviendra à séparer les deux diastéréoisomères, desquels les bases actives seront régénérées ensuite avec facilité.

Pour simplifier l'exposé de nos recherches, nous avons groupé les 2. aminocyclanols ne possédant aucune substitution sur le cycle, c'est-à-dire ne répondant qu'à une seule forme trans, puis, nous examinerons les 1. méthyl 3. aminocyclohexanols. 4 qui, renfermant trois carbones asymétriques, peuvent être représentés par deux formules spatiales trans différentes.

(12) KOTZ et MERKEL. — *Journ. f. prat. Chem.* (2), t. 113, 1926, p. 62.

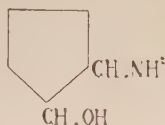
I. - 2. aminocyclanols non substitués sur le cycle

La classification des aminocyclanols sera basée sur la condensation en carbone de leur cycle transmise à ces composés par les époxycyclanes générateurs.

I. — 2. AMINOCYCLOPENTANOLS

Nous rappellerons d'abord brièvement les travaux de GODCHOT et MOUSSERON sur le 2. aminocyclopentanol, puis nous examinerons successivement plusieurs amino-alcools nouveaux présentant des fonctions amines secondaires ou tertiaires.

2. AMINOCYCLOPENTANOL



Obtenue par GODCHOT et MOUSSERON (13) dans l'action de l'ammoniaque sur l'époxycyclopentane à 115° pendant 1 heure, cette amine constitue un liquide incolore ($Eb_{13} = 114-115^{\circ}$; $Eb_{760} = 205-206^{\circ}$), très soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, peu soluble dans l'éther.

Quelques dérivés du 2. aminocyclopentanol ont été préparés : chlorhydrate F. 192-193° ; acétyl 2. aminocyclopentanol : liquide. $Eb_{15} = 194-195^{\circ}$; *p* toluène. sulfo 2. aminocyclopentanol F. 142-143° ; 2. chlorocyclopentylamine $Eb_{12} = 63-64^{\circ}$ (chlorhydrate F. 169-170°).

(13) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 194, 1932, p. 2061.

DÉDOUBLEMENT. — Ces auteurs ont scindé le *tartrate acide d* du 2. aminocyclopentanol *d.l* (F. 69-70° ; $[\alpha]_{589} = + 14^{\circ}25$) par cristallisation fractionnée dans l'alcool à 80°, en *tartrate d* de 2. aminocyclopentanol *d* moins soluble, (cristaux prismatiques, F. 77-78° ; $[\alpha]_{589} = + 29^{\circ}55$) et en un racémique partiel ($[\alpha]_{589} = + 8^{\circ}10$), dédoublable à une température supérieure à 35°.

Le *tartrate l* de 2. aminocyclopentanol *d.l* (F. 69-70° ; $[\alpha]_{589} = - 14^{\circ}47$), dans les mêmes conditions, fournit le *tartrate l* de 2. aminocyclopentanol *l* (F. 77-78° ; $[\alpha]_{589} = - 29^{\circ}40$) et un racémique partiel (F. 74-75° ; $[\alpha]_{589} = - 8^{\circ}02$).

BASES ACTIVES. — Les 2. aminocyclopentanols actifs, issus des tartrates acides, possèdent les constantes suivantes :

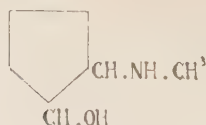
2. aminocyclopentanol <i>d</i> .	Eb ₁₃ = 116-117°	$[\alpha]_{589} = + 35^{\circ}18$
2. aminocyclopentanol <i>l</i> .	Eb ₁₃ = 116-117°	$[\alpha]_{589} = - 38^{\circ}05$
ClH, 2. aminocyclopentanol <i>d</i> .	F. 155-156°	$[\alpha]_{589} = + 29^{\circ}32$
ClH, 2. aminocyclopentanol <i>l</i> .	F. 155-156°	$[\alpha]_{589} = - 29^{\circ}17$

La dispersion rotatoire a été déterminée sur le chlorhydrate du 2. aminocyclopentanol *d* : $p = 1,500$; $v = 10$; $l = 1$.

$$\begin{array}{ll} \alpha_{579} = + 4^{\circ}59 & [\alpha]_{579} = + 30^{\circ}60 \\ \alpha_{546} = + 5^{\circ}19 & [\alpha]_{546} = + 34^{\circ}60 \\ \alpha_{436} = + 8^{\circ}56 & [\alpha]_{436} = + 57^{\circ}06 \end{array}$$

$$\text{d'où : } \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,130 \quad \text{et} \quad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,649$$

2. MÉTHYLAMINOCYCLOPENTANOL



Le 2. méthylaminocyclopentanol a été préparé en chauffant, à 110° pendant 2 heures dans un autoclave, un mélange de 20 g. d'époxycyclopentane, de 50 g. de solution aqueuse de méthylamine à 20 % et de 60 cc. d'alcool à 95°. La majeure partie de

l'eau et de l'alcool est séparée par distillation, puis le résidu est rectifié sous pression réduite.

Le 2. méthylaminocyclopentanol est un solide cristallisé incolore brunissant avec le temps, $Eb_{16} = 104-105^{\circ}$. Il est soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétate d'éthyle et l'éther.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,176 g.; SO_4H_2 n/10, 15,4 cc. — Trouvé : 0,177 g.

Chlorhydrate : $C^6H^{13}ON$, ClH. — Ce sel a été obtenu en versant goutte à goutte une solution éthérée et anhydre d'acide chlorhydrique dans une solution éthérée et anhydre de l'amine. Le chlorhydrate, insoluble, se rassemble à la partie inférieure sous une forme huileuse. Après dessiccation dans le vide, il cristallise lentement.

Le chlorhydrate, très soluble dans l'eau, fond à $75-76^{\circ}$.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,398 g.; NO_3Ag n/10 combiné, 26,2 cc. — Trouvé : ClH % 24,03. — Théorie : ClH %, 24,09.

2. ETHYLAMINOCYCLOPENTANOL

Cette base a été obtenue par chauffage, en vase clos à 115° pendant 2 heures, d'une solution de 25 g. d'époxy-cyclopentane et de 20 g. d'éthylamine dans 80 cc. d'alcool à 95° .

Après distillation de l'eau et de l'alcool et rectification sous pression réduite, on isole le 2. éthylaminocyclopentanol, solide cristallisé incolore $Eb_{16} = 99-100^{\circ}$, soluble dans l'eau et l'alcool, très soluble dans l'éther.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,140 g.; SO_4H_2 n/10, 10,8 cc. — Trouvé : 0,139 g.

Chlorhydrate : $C^7H^{15}ON$, ClH. — Obtenu par mélange de solutions éthérées et anhydres d'acide chlorhydrique et d'amine, ce sel se présente sous forme d'une poudre microcristalline très soluble dans l'eau, fondant à $128-129^{\circ}$.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,192 g.; NO_3Ag n/10 combiné, 11,5 cc. — Trouvé : ClH %, 22,01. — Théorie : ClH %, 22,04.

2. PHÉNYLAMINOCYCLOPENTANOL

Dans un autoclave, on chauffe à 120-130° pendant 4 heures un mélange de 32 g. d'époxyccyclopentane, de 35 g. de phénylamine et de 60 cc. d'alcool à 95°. Après élimination de l'eau et de l'alcool, on fractionne le résidu sous pression réduite ; la phénylamine non combinée se sépare d'abord, puis l'amine distille.

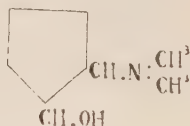
Le 2. phénylaminocyclopentanol se présente sous forme d'un liquide très visqueux cristallisant lentement, $Eb_{16} = 175-176^\circ$. Il est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool et l'éther.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0254 g.; SO_4H_2 n/100, 14,6 cc. — Trouvé : N %, 8,03. — Théorie : N %, 7,91.

Chlorhydrate : $C^{11}H^{15}ON$, ClH. — En solutions étherées et anhydres, l'acide chlorhydrique réagit sur l'amine en donnant un chlorhydrate insoluble huileux, devenant rapidement cristallin F. 146-147°.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,309 g; NO_3Ag n/10 combiné, 14,5 cc. — Trouvé : ClH %, 17,13. — Théorie : ClH %, 17,13.

2. DIMÉTHYLAMINOCYCLOPENTANOL



Comme pour les amines précédentes, la réaction a lieu par rupture du chaînon oxydique et addition des éléments, mais la fixation de la diméthylamine se réalise beaucoup plus difficilement que celle des amines primaires et nécessite un chauffage prolongé.

On maintient à 120-130° pendant 10 à 12 heures un mélange de 25 g. d'époxyccyclopentane, de 35 g. d'une solution aqueuse de diméthylamine à 33 % et de 70 cc. d'alcool à 95°.

Après rectification, on obtient le 2. diméthylaminocyclopent-

tanol, liquide incolore, peu visqueux, $Eb_{16} = 89-90^{\circ}$, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther et l'acétate d'éthyle.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0213 g.; SO_4H_2 n/100, 16,2 cc. — Trouvé : N %, 10,65. — Théorie : N %, 10,85.

Chlorhydrate : $C^7H^{15}ON$, ClH. — Ce sel, précipité en milieu étheré et anhydre, constitue une poudre blanche extrêmement hygroscopique F. $105-106^{\circ}$, très soluble dans l'eau.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,255 g.; NO_3Ag n/10 combiné, 13,7 cc. — Trouvé : ClH %, 22,22. — Théorie : ClH %, 22,05.

*
**

Dans ce premier paragraphe, nous avons montré que les amines primaires et secondaires sont susceptibles de se fixer, comme l'ammoniac, sur l'époxycyclopentane.

Cette fixation, très facile pour les amines primaires aliphatiques, semble cependant plus difficile à réaliser pour les amines aromatiques et les amines secondaires et permet d'isoler divers aminocyclopentanol nouveaux.

En résumé, les amino-alcools suivants ont été obtenus :

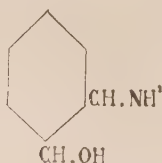
	Eb_{16}	Chlorhydrate F.
2. aminocyclopentanol	117-118°	192-193°
2. méthylaminocyclopentanol . .	104-105°	75 - 76°
2. éthylaminocyclopentanol . . .	99-100°	128-129°
2. phénylaminocyclopentanol .	175-176°	146-147°
2. diméthylaminocyclopentanol .	89 - 90°	105-106°

La substitution d'un atome d'hydrogène fixé à l'azote par un radical méthyle semble entraîner un abaissement du point d'ébullition.

II. — 2. AMINOCYCLOHEXANOLS

Nous décrirons les travaux antérieurs relatifs au 2. aminocyclohexanol et nous exposerons ensuite les résultats de nos recherches sur les amino-alcools présentant un, puis deux hydrogènes de la fonction amine primaire, remplacés par des radicaux acyclique, alicyclique ou aromatique, en nous attachant surtout à l'obtention des bases actives.

2. AMINOCYCLOHEXANOL



Préparé par BRUNEL (14) dans l'action de l'ammoniaque sur le 1.2. époxycyclohexane à 110-115° pendant deux heures, par OSTERBERG et KENDALL (15), en traitant le 2. chlorocyclohexanol par l'ammoniaque, le 2. aminocyclohexanol constitue une masse solide F. 66-67°, bouillant à 213-214° sous la pression normale en se transformant partiellement par chauffage prolongé en cyclohexadiène (16). Son chlorhydrate, soluble dans l'eau et dans l'alcool, est fusible à 175°.

L'hydrogénation au nickel, à 180° sous 60 kgs de pression, de l'ortho amino-phénol conduit à un produit différent (F. 47° ; Eb = 220-240° ; chlorhydrate F. 75°), considéré comme un mélange de *cis* et de *trans* 2. aminocyclohexanols (17).

Quelques dérivés de cet amino-alcool ont été obtenus : 2. chlorocyclohexylamine Eb₁₅ = 85° ; acétyl 2. aminocyclohexanol ; chloroacétyl 2. amino 1. chlorocyclohexane (16).

(14) BRUNEL. — *Bull. Soc. Chim.* (3) t. 29, 1903, p. 885.

(15) OSTERBERG et KENDALL. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 42, 1920, p. 2616.

(16) M. GODGHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 194, 1932, p. 981.

Bull. Soc. Chim. (4), t. 51, 1932, p. 1278.

(17) J.-B. SENDERENS et J. ABOULENC. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 177, 1923, p. 158.

DÉDOUBLEMENT (16). — Le *tartrate acide d de 2 aminocyclohexanol d.l* (F. 152-153° ; $[\alpha]_{589} = + 17^{\circ}25$), insoluble dans l'alcool absolu, fournit par cristallisation fractionnée dans l'alcool à 80°, le *tartrate d de 2 . aminocyclohexanol l*, moins soluble (F. 177-178° ; $[\alpha]_{589} = - 2^{\circ}73$), puis le *tartrate d de 2 . aminocyclohexanol d*, (F. 170-171° ; $[\alpha]_{589} = + 31^{\circ}20$).

Le *tartrate acide l de 2 . aminocyclohexanol d.l* (F. 152-153° ; $[\alpha]_{589} = - 17^{\circ}45$), conduit au *tartrate l . de 2 . aminocyclohexanol d*, (F. 177-178° ; $[\alpha]_{589} = + 2^{\circ}77$), puis au *tartrate l . de 2 . aminocyclohexanol l*, (F. 170-171° ; $[\alpha]_{589} = - 31^{\circ}20$).

BASES ACTIVES. — Les inverses optiques ont été isolés de leurs tartrates respectifs : F. 83-84° ; chlorhydrates, F. 147-148° ; $[\alpha]_{579} = + 32^{\circ}8$.

Pouvoirs rotatoires et dispersion (18). — Subst., 0,500; $v = 15$ (eau); $l = 2$.

$\alpha_{589} = + 2^{\circ}67$	$[\alpha]_{589} = + 40^{\circ}1$
$\alpha_{579} = + 2^{\circ}83$	$[\alpha]_{579} = + 42^{\circ}5$
$\alpha_{546} = + 3^{\circ}22$	$[\alpha]_{546} = + 48^{\circ}3$
$\alpha_{436} = + 5^{\circ}12$	$[\alpha]_{436} = + 76^{\circ}8$

$$\text{d'où : } \frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,134 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,590$$

Les variations de pouvoir rotatoire des bases actives, en fonction du pH de la solution, ont été étudiées pour diverses longueurs d'onde, dans le but de déterminer optiquement la constante de dissociation de la fonction amine du 2 . aminocyclohexanol (19).

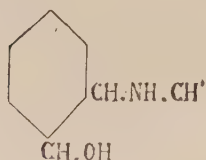
Rappelons, enfin, que le passage de l'un à l'autre des énantiomorphes a été réalisé par une inversion de WALDEN compliquée d'épimérisation (20).

(18) Dans leur mémoire, GODCHOT et MOUSSERON ont déterminé la dispersion sur le chlorhydrate du 2 . aminocyclohexanol d : $\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,130$; $\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,648$.

(19) Se reporter: « Dissociation des aminocyclanols », p. 150.

(20) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 51, 1933, p. 864.

2. MÉTHYLAMINOCYCLOHEXANOL



Dans un autoclave, on chauffe, pendant deux heures à 110° , un mélange de 30 g. d'époxycyclohexane, de 25 g. de solution aqueuse commerciale de méthylamine à 33 % et de 40 cc. d'alcool. Après élimination de l'eau et de l'alcool, on isole l'amine par rectification du résidu sous pression réduite.

Le 2. méthylaminocyclohexanol (21) cristallise en fines aiguilles F. 25° mais reste facilement en surfusion ; il bout à $108-109^{\circ}$ sous 17 mm. Ce composé est soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et l'acétate d'éthyle.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,118 g.; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 9,0 cc. — Trouvé: 0,116 g.

Chlorhydrate : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ON}$, ClH. — Obtenu par précipitation en milieu éthéré et anhydre, le chlorhydrate constitue une poudre blanche F. $114-115^{\circ}$, très soluble dans l'eau.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,162 g.; NO_3Ag n/10 combiné, 9,8 cc. — Trouvé: ClH %, 22,09. — Théorie: ClH %, 22,05.

Camphorate acide d : $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ON}$, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$. — Ce sel, préparé par mélange de quantités équimoléculaires d'acide camphorique *d* et d'amine, en solutions dans l'acétate d'éthyle, constitue une poudre cristalline très soluble dans l'eau.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,159 g.; HONa n/10 (phthaléine), 4,9 cc. Trouvé: 0,160 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 1,039 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = 1,10$. — Trouvé: $[\alpha]_{589}^{20} = + 15^{\circ}9$.

La base, extraite du sel, étant inactive, celui-ci constitue donc le camphorate acide *d* du 2. méthylaminocyclohexanol *d.l.*

(21) M. GODCHOT, M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 196, 1933, p. 621.

DÉDOUBLEMENT. *Tartrate acide d de 2 . méthylaminocyclohexanol d . l.* — Pour obtenir ce sel, on dissout séparément dans l'alcool absolu des quantités équimoléculaires d'acide tartrique *d* et d'amine ; on mélange ces solutions, puis on concentre le liquide au bain-marie sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un produit sirupeux. Celui-ci, additionné de 5 fois son volume d'acétone, abandonne un liquide huileux devenant rapidement cristallin (22). Le sel, lavé et desséché dans le vide, constitue de petits cristaux F. 120-121°.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,198 g.; HONa n/10 (phtaléine), 7,2 cc. — Trouvé: 0,201 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,480; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 0,41$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = + 13^{\circ}0$.

Le tartrate acide *d de 2 . méthylaminocyclohexanol d . l* est dissous à chaud dans un mélange d'acétone (1 partie) et d'alcool absolu (1 parties) ; par refroidissement lent, on obtient un dépôt qui, recristallisé à plusieurs reprises dans l'alcool à 95°, fournit le *tartrate acide d de 2 . méthylaminocyclohexanol d* : F. 146-147° ; $[\alpha]_{589} = + 43^{\circ}6$ (Subst. 0,510 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 3,10$)

En poursuivant la cristallisation fractionnée dans l'alcool-acétone, on isole un second dépôt qui, après quelques cristallisations dans l'alcool à 95°, conduit au *tartrate acide d de 2 . méthylaminocyclohexanol l*. F. 137-138° ; $[\alpha]_{589} = - 18^{\circ}0$ (Subst., 0,380 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = - 0,91$).

Les divers sels suivants ont donc été isolés :

	F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide <i>d de 2 . méthylaminocyclohexanol d . l.</i>	120-121°	+ 13°0
— — <i>d</i> — — — <i>d</i> .	146-147°	+ 43°6
— — <i>d</i> — — — <i>l</i> .	137-138°	- 18°0

BASES ACTIVES. — Le tartrate acide *d de 2 . méthylaminocyclohexanol d* (ou *l*), en solution aqueuse, est additionné d'un excès de soude non carbonatée. La base active libérée est extraite à l'éther. Le solvant abandonne par évaporation un résidu d'amine que l'on fractionne par distillation dans le vide (23).

(22) Afin de s'assurer que la précipitation du tartrate ne s'accompagnait pas d'un dédoublement partiel, la base du tartrate resté en solution (1/200 de la masse totale) a été extraite et examinée au polarimètre.

(23) La distillation n'entraîne aucune racémisation de la base active.

Le 2 . méthylaminocyclohexanol *d* (ou *l*) est un corps solide cristallisé F. 23° ; Eb₁₇ = 106-107°, restant facilement en surfusion.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,364 g.; SO₄H₂ n/10 (hélianthine), 28,2 cc. — Trouvé: 0,364 g.

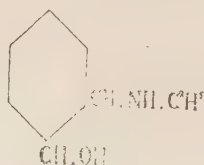
Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,700; $v = 15$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = + 7^{\circ}75$	$[\alpha]_{589} = + 82^{\circ}8$
$\alpha_{579} = + 8^{\circ}20$	$[\alpha]_{579} = + 87^{\circ}8$
$\alpha_{546} = + 9^{\circ}24$	$[\alpha]_{546} = + 99^{\circ}9$
$\alpha_{436} = + 15^{\circ}25$	$[\alpha]_{436} = + 163^{\circ}3$
$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,126$	$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,651$

En résumé, le 2 . méthylaminocyclohexanol a été scindé en ses antipodes de pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{589} = \pm 82^{\circ}8$ et de pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = \pm 106^{\circ}8$.

Si on compare le pouvoir rotatoire du 2 . méthylaminocyclohexanol à celui du 2 . aminocyclohexanol ($[\alpha]_{589} = 10^{\circ}1$), on constate que la substitution d'un radical *méthyle* à un *hydrogène* fixé à l'azote augmente considérablement le pouvoir rotatoire. Par contre, la dispersion rotatoire ne varie sensiblement pas.

2. ETHYLAMINOCYCLOHEXANOL



Cet aminocyclanol, isolé par BRUNEL (24), a été préparé par chauffage à l'autoclave pendant deux heures à 110° d'une solution de 30 g. de 1.2. époxycyclohexane et de 20 g. d'éthylamine dans 60 cc. d'alcool à 95°. L'amine est ensuite séparée par distillation fractionnée sous pression réduite.

(24) BRUNEL. — Thèse Sciences, Paris, 1905.

Le 2 . éthylaminocyclohexanol cristallise en fines aiguilles F. 35° ; Eb₇₆₀ = 222° ; Eb₁₆ = 107-108°. Son chlorhydrate, très déliquescent, fond à 155°.

DÉDOUBLEMENT (25). — *Tartrate acide d de 2 . éthylaminocyclohexanol d . l.* — Ce sel a été obtenu en mélangeant des solutions dans l'alcool absolu d'acide et de base en quantités équimoléculaires. Après concentration à consistance sirupeuse et addition de dix volumes d'acétone, le tartrate insoluble se sépare ; le dépôt, primitivement amorphe, prend peu à peu une forme cristalline. Le tartrate se présente en petits prismes incolores F. 123-124°, très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, mais insolubles dans l'acétone.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,153 g.; HONa n/10 (phtaléine), 5,2 cc. — Trouvé: 0,152 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,970 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 1^{\circ}80$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = + 13^{\circ}9$.

Le tartrate *d* de 2 . éthylaminocyclohexanol *d . l* est dissous à chaud dans le mélange acétone (une partie), alcool à 95° (quatre parties). On obtient un premier dépôt qui, recristallisé dans le liquide alcool-acétone un assez grand nombre de fois, fournit le tartrate *d . de 2 . éthylaminocyclohexanol l .*, prismes allongés représentant 20 % de la masse initiale : F. 156-157° ; $[\alpha]_{589} = - 21^{\circ}3$ (Subst., 1,212 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = - 3,45$).

Le liquide alcool-acétone, privé du premier dépôt, est distillé, puis le résidu est dissous à chaud dans l'alcool à 95°. Par refroidissement lent, on obtient une fraction qui, soumise à plusieurs recristallisations, conduit au tartrate *d de 2 . éthylaminocyclohexanol d*, poudre microcristalline F. 148-149° ; $\alpha_{589} = + 52^{\circ}2$ (Subst., 0,526 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 3,66$).

Afin de contrôler les résultats précédents, nous avons réalisé le dédoublement du tartrate acide *l* de la base racémique.

Tartrate acide l . de 2 . éthylaminocyclohexanol d . l. — Le tartrate acide *l*, préparé comme le tartrate acide *d*, se présente,

(25) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — C. R. Ac. Sc., t. 196, 1933, p. 1511.

comme celui-ci, en petits prismes F. 123-124°, très solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'acétone.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,253 g.; HONa n/10 (phtaléine), 8,7
Trouvé: 0,254 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,575; $v = 15$; $l = 2$
 $\alpha = -1,05$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = -13^{\circ}7$.

Une solution de tartrate *l* de 2. éthylaminocyclohexanol *d*. dans l'alcool à 95° additionné de 20 pour 100 d'acétone abandonnée par cristallisation lente de gros prismes qui, recristallisés constituent le tartrate acide *l* de 2. éthylaminocyclohexanol F. 156-157°; $[\alpha]_{589} = +21^{\circ}2$ (Subst., 0,477; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = +1,35$).

Le résidu de la distillation du liquide alcool-acétone est dissous dans l'alcool à 95°; on obtient une poudre microcristalline qui, purifiée par cristallisations répétées, représente le tartrate *l* de 2. éthylaminocyclohexanol *l* F. 148-149°; $[\alpha]_{589} = -51^{\circ}7$ (Subst., 0,829; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = -5,72$).

Les tartrates suivants ont donc pu être isolés :

				F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide <i>d</i> de 2. éthylaminocyclohexanol	<i>d.l.</i>			123-124°	+ 13°9
— — <i>l</i>	—	<i>d.l.</i>		123-124°	— 13°7
— — <i>d</i>	—	<i>l.</i>		156-157°	— 21°3
— — <i>l</i>	—	<i>d.</i>		156-157°	+ 21°1
— — <i>d</i>	—	<i>d.</i>		148-149°	+ 52°2
— — <i>l</i>	—	<i>l.</i>		148-149°	— 51°7

Un parallélisme très net existe donc entre les résultats des dédoublements du 2. éthylaminocyclohexanol racémique par l'un ou par l'autre des acides tartriques actifs.

BASES ACTIVES. — Après déplacement, par la soude, de leurs tartrates actifs respectifs en solution aqueuse, les bases ont été extraites par agitation de la liqueur aqueuse avec de l'éther. Celui-ci, séché, puis chassé, abandonne le 2. éthylaminocyclohexanol actif que l'on rectifie sous pression réduite : F. 38°; Eb₁₆ = 99-100°.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,090 g.; SO⁴H₂ n 10, 6,2 cc.
Trouvé : 0,089 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,322 ; $v = 15$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = - 3^{\circ}83$	$\alpha_{589} = - 89^{\circ}2$
$\alpha_{579} = - 4^{\circ}07$	$[\alpha]_{579} = - 94^{\circ}7$
$\alpha_{546} = - 4^{\circ}61$	$[\alpha]_{546} = - 107^{\circ}3$
$\alpha_{436} = - 7^{\circ}61$	$[\alpha]_{436} = - 177^{\circ}2$

d'où les rapports de dispersion :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,132 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,659$$

Chlorhydrate de 2.éthylaminocyclohexanol d (ou l). — Préparé par action de l'acide chlorhydrique gazeux et sec sur une solution étherée et anhydre de base active, ce sel se présente sous forme d'une poudre cristalline F. 150-151°, très soluble dans l'eau.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,153 g.; NO₃Ag n/10 combiné, 8,7 cc. Trouvé: ClH %, 20,67. — Théorie: ClH %, 20,83.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,273 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = - 2,54$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = - 69^{\circ}7$.

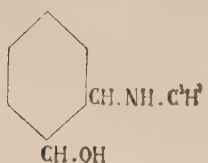
En résumé, le 2.éthylaminocyclohexanol *d . l* a été dédoublé en ses énantiomorphes de pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_{589} = \pm 89^{\circ}2$ et moléculaire $[M]_{589} = \pm 127^{\circ}5$.

*
* *

Nous avons déjà constaté l'importante variation du pouvoir rotatoire apportée par la fixation du radical *méthyle* à l'azote du 2. aminocyclohexanol et nous remarquons une augmentation encore plus sensible lorsque la substitution porte sur un radical *éthyle*.

Mais, en ne considérant que les pouvoirs rotatoires spécifiques du 2. méthylaminocyclohexanol : $[\alpha]_{589} = \pm 82^{\circ}8$ et du 2. éthylaminocyclohexanol : $[\alpha]_{589} = \pm 89^{\circ}2$, on observe que l'allongement de la chaîne acylée fixée à l'azote n'entraîne qu'une faible variation du pouvoir rotatoire.

2. n. PROPYLAMINOCYCLOHEXANOL



Pour obtenir cet aminocyclanol (26), on chauffe à 120-130° pendant deux heures 25 g. de propylamine normale et 40 g. d'époxycyclohexane en solution dans 100 cc. d'alcool à 95°.

Le 2. propylaminocyclohexanol, isolé par distillation fractionnée, cristallise en fines aiguilles incolores F. 39° ; Eb₁₆ = 117-118°. Il est peu soluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool et l'éther.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,302 g.; SO₄H₂ n/10 (hélianthine), 19,1 cc. — Trouvé: 0,300 g.

Chlorhydrate : C₉H₁₉ON, ClH. — Insolubilisé par mélange de solutions éthérées et anhydres d'acide chlorhydrique et d'amine, ce sel constitue une poudre blanche microcristalline F. 181-182°, très soluble dans l'eau.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,217 g.; NO₃Ag n/10 combiné, 11,3 cc. — Trouvé: ClH %, 18,98. — Théorie: ClH %, 18,86.

DÉDOUBLEMENT. --- *Tartrate acide d de 2. propylaminocyclohexanol d. l.* — Deux solutions dans l'alcool absolu d'acide tartrique *d* et de base racémique, en quantités équimoléculaires, sont mélangées, puis concentrées à consistance sirupeuse. L'addition d'acétone, de chloroforme ou d'acétate d'éthyle n'entraîne pas la précipitation du tartrate.

Le liquide sirupeux, réfractaire à toute cristallisation, maintenu dans le vide pendant plusieurs jours en présence d'anhydride phosphorique, se transforme en une substance opaque par suite de la cristallisation du tartrate acide. Le produit cristallin est pulvérisé, lavé à l'acétate d'éthyle, puis séché dans le vide.

(26) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — C. R. Ac. Sc., t. 196, 1933, p. 1511.

Le tartrate acide *d* de 2. propylaminocyclohexanol *d.l* est une poudre cristalline F. 127-128°, très soluble dans l'eau, l'alcool, peu soluble dans l'acétate d'éthyle. Ses solutions restent facilement sursaturées et ne déposent le sel que si la cristallisation est amorcée.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,176 g.; HONa n/10 (phtaléine), 5,7 cc. Trouvé: 0,175 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,425; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 0,80$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = + 14^{\circ}1$.

Ce sel est dissous à chaud dans un mélange d'alcool absolu (une partie), acétate d'éthyle (quatre parties), puis la solution légèrement refroidie estensemencée avec une petite quantité de tartrate. On observe alors la formation de fines aiguilles qui, recristallisées plusieurs fois dans les mêmes conditions, représentent le tartrate acide *d* de 2. propylaminocyclohexanol *l*. F. 160-161°; $[\alpha]_{589} = - 22^{\circ}2$ (Subst., 0,230; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = - 0,93$).

En poursuivant le fractionnement dans le liquide alcool-acétate d'éthyle, on isole des aiguilles soyeuses très différentes des précédentes qui, recristallisées dans le même solvant, conduisent au tartrate *d* de 2. propylaminocyclohexanol *d*. F. 151-152°; $[\alpha]_{589} = + 54^{\circ},0$ (Subst., 0,500; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 3,60$).

Nous avons donc scindé le tartrate *d* de 2. propylaminocyclohexanol *d.l*.

		F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide <i>d</i> de 2. propylaminocyclohexanol	<i>d.l.</i>	127-128°	+ 14°1
— — — — —	<i>d.</i>	151-152°	+ 54°0
— — — — —	<i>l.</i>	160-161°	+ 22°2

BASES ACTIVES. — Après addition de soude aux solutions aqueuses de tartrates, les bases actives sont extraites à l'aide d'un mélange éthéro-alcoolique. Le solvant, desséché puis distillé, laisse un résidu que l'on rectifie sous pression réduite.

Le 2. propylaminocyclohexanol *d* (ou *l*) constitue de fines aiguilles F. 45°.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,122 g.; SO^+H_2 n/10 (hélianthine), 7,2 cc. — Trouvé: 0,122 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,500; $v = 15$; $l = 2$.

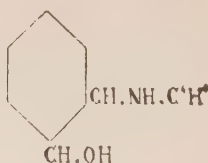
$\alpha_{589} = - 6^{\circ}03$	$[\alpha]_{589} = - 90^{\circ}4$
$\alpha_{579} = - 6^{\circ}44$	$[\alpha]_{579} = - 96^{\circ}6$
$\alpha_{546} = - 7^{\circ}28$	$[\alpha]_{546} = - 109^{\circ}2$
$\alpha_{436} = - 12^{\circ}05$	$[\alpha]_{436} = - 180^{\circ}7$

Les rapports de dispersion sont :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,130 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,654$$

Le 2. n. propylaminocyclohexanol *d.l* a été dédoublé en ses antipodes optiquement actifs de pouvoirs rotatoires spécifique : $\alpha_{589} = \pm 90^{\circ}4$ et moléculaire : $[\text{M}]_{589} = \pm 142^{\circ}0$.

2. n. BUTYLAMINOCYCLOHEXANOL



Dans un autoclave, on chauffe, à $120-130^{\circ}$ pendant deux heures, une solution de 20 g. de butylamine normale et de 30 g. d'époxycyclohexane dans 100 cc. d'alcool à 95° . Après distillation de l'eau, de l'alcool et de la butylamine en excès, on isole la base par rectification du résidu sous pression réduite.

Le 2. butylaminocyclohexanol, inconnu jusqu'ici, cristallise en fines aiguilles F. 42° ; $\text{Eb}_{16} = 134-135^{\circ}$; il est très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, très soluble dans l'éther et l'acétate d'éthyle.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,128 g.; SO^+H_2 n/10 (hélianthine), 7,4 cc. — Trouvé: 0,127 g.

Chlorhydrate : $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ON} \cdot \text{ClH}$. Ce sel, préparé par mélange de solutions éthérées et anhydres d'acide chlorhydrique et de base, constitue une poudre blanche microcristalline non hygroscopique, F. $222-223^{\circ}$, soluble dans l'eau.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,247 g; NO₃Ag n/10 combiné, 11,8 cc. — Trouvé: ClH %, 17,42. — Théorie: ClH %, 17,59.

DÉDOUBLEMENT. — *Tartrate acide d de 2 . butylaminocyclohexanol d . l*. — On dissout séparément des quantités équimoléculaires d'acide tartrique *d* et de base, dans l'alcool absolu. Ces solutions sont mélangées, puis concentrées sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un liquide très visqueux que l'on maintient dans le vide en présence d'anhydride phosphorique. La masse gommeuse s'organise lentement en petits cristaux qu'on lave à l'acétate d'éthyle et que l'on sèche ensuite par exposition dans le vide.

Le tartrate acide *d* de 2 . butylaminocyclohexanol *d . l* est une masse cristalline F. 95-96°, très soluble dans l'eau, l'alcool et peu soluble dans l'acétate d'éthyle. Ses solutions restent souvent sursaturées et ne cristallisent qu'après ensemencement.

Détermination de l'acidité — Subst., 0,296 g; HONa n/10 (phtaléine), 9,3 cc. — Trouvé: 0,298 g.

Le tartrate acide est dissous à chaud dans le mélange alcool absolu (15 parties), acétate d'éthyle (85 parties). Lorsque la solution est à la température de 30° environ, on amorce la cristallisation par quelques parcelles de tartrate racémique ; on obtient ainsi un dépôt qui, recristallisé, fournit le *tartrate acide d de 2 . butylaminocyclohexanol l*. : aiguilles F. 86-87° ; $[\alpha]_{589} = -22^{\circ}9$ (Subst., 0,230 ; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = -0,96$).

La solution alcool-acétate d'éthyle, privée du premier dépôt, est alors distillée, puis le résidu est repris à chaud par un mélange d'alcool absolu et d'acétate d'éthyle à parties égales. A la suite de nombreux fractionnements, on obtient des cristaux très ténus représentant le *tartrate acide d de 2 . butylaminocyclohexanol d* F. 113-114° ; $[\alpha]_{589} = +55^{\circ}2$ (Subs., 0,419 ; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = +2,20$).

A partir de l'acide tartrique *d* et du 2 . butylaminocyclohexanol *d . l*, on a isolé les trois sels suivants :

	F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide <i>d</i> de 2 . butylaminocyclohexanol <i>d.l</i> .	95 - 96°	—
— — <i>d</i> — — <i>d</i> .	113-114°	+ 55°2
— — <i>d</i> — — <i>l</i> .	86-87°	— 22°9

BASES ACTIVES. — Les deux énantiomorphes ont été isolés de leurs tartrates ; ils se présentent sous forme d'un solide cristallisé en fines aiguilles.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,107 g.; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 6,2 cc. — Trouvé: 0,106 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,265; $v = 11$ (éthanol); $l = 2$.

$\alpha_{589} = -4^{\circ}38$	$[\alpha]_{589} = -90^{\circ}9$
$\alpha_{579} = -4^{\circ}66$	$[\alpha]_{579} = -96^{\circ}7$
$\alpha_{546} = -5^{\circ}26$	$[\alpha]_{546} = -109^{\circ}2$
$\alpha_{436} = -8^{\circ}68$	$[\alpha]_{436} = -180^{\circ}1$

Les rapports de dispersion sont :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,130 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,650$$

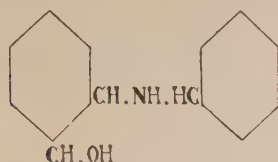
En résumé, on a obtenu les 2. n. butylaminocyclohexanols actifs de pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{589} = \pm 90^{\circ}9$ (éthanol) et de pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = \pm 155^{\circ}4$.

*
**

Si on compare le pouvoir rotatoire du 2. n. butylaminocyclohexanol *d* (ou *l*) à celui du 2. n. propylaminocyclohexanol *d* (ou *l*) : $[\alpha]_{589} = \pm 90^{\circ}4$, on constate que l'augmentation de poids de la chaîne acylée fixée à l'azote, ne possède plus qu'une influence réduite sur le pouvoir rotatoire. Quant aux rapports de dispersion, ils sont identiques à ceux des aminocyclanols déjà étudiés.

L'étude et le dédoublement du 2. n. amylaminocyclohexanol ne seront pas envisagés car il est difficile de se procurer de l'amylamine normale pure et, d'autre part, la solubilité des tartrates, qui semble croître avec le poids de la substitution à l'azote, pourrait être telle que le dédoublement deviendrait extrêmement difficile.

2. CYCLOHEXYLAMINOCYCLOHEXANOL



Cet amino-alcool bicyclique, encore inconnu, a été obtenu par fixation d'une molécule de cyclohexylamine ($E_{b_{760}} = 134^\circ$) sur une molécule de 1.2.époxy-cyclohexane.

Dans un autoclave, on chauffe pendant 5 heures à $120-130^\circ$ une solution de 25 g. de cyclohexylamine et de 35 g. d'époxy-cyclohexane dans 100 cc. d'alcool à 95° . Après distillation de l'alcool, on obtient un résidu solide que l'on fait cristalliser dans le benzène.

Le 2. cyclohexylaminocyclohexanol se présente en aiguilles incolores, longues et brillantes F. $89-90^\circ$ (capillaire) se carbonatant facilement. Cette base est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et le chloroforme. Très soluble à chaud dans l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'éther et le benzène, elle cristallise par refroidissement de ces derniers. *

Détermination de l'alcalinité. — La base étant insoluble dans l'eau, le dosage a été effectué par retour.

Subst., 0,244 g.; SO_4H_2 n/10, 20 cc.; $HONa$ n/10, 7,5 cc. — Trouvé: 0,246 g.

Chlorhydrate : $C^{12}H^{23}ON$, ClH . — Obtenu par mélange de solutions étherées et anhydres de base et d'acide chlorhydrique, ce sel se présente sous forme d'une poudre blanche amorphe F. 230° , soluble dans l'eau et l'alcool.

Dosage, ClH (VOHLARD). — Subst., 0,287 g.; NO_3Ag n/10 combiné, 12,4 cc. — Trouvé: ClH %, 15,75. — Théorie: ClH %, 15,63.

Dérivé nitrosé : $C^{12}H^{22}O^2N^2$. — Le chlorhydrate de 2. cyclohexylaminocyclohexanol, en solution aqueuse, est additionné de nitrite de sodium. Le précipité floconneux formé est essoré rapidement et lavé avec une petite quantité d'eau. La nitrosamine, purifiée par double recristallisation dans l'alcool absolu, fond à $156-157^\circ$; elle est assez soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0268 g.; SO_4H_2 n/100, 23,4 cc. Trouvé: N %, 12,20. — Théorie: N %, 12,38.

DÉDOUBLEMENT. — *Tartrate acide d de 2.cyclohexylamino-cyclohexanol d.l.* Des solutions dans l'alcool absolu de quantités équimoléculaires d'acide tartrique *d* et d'amine sont mélangées, puis concentrées à consistance sirupeuse. L'addition d'un grand volume d'acétone insolubilise une substance huileuse qui, séparée et maintenue dans le vide, prend une consistance plus ferme, puis un aspect cristallin. F. 101-102° (instantané).

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,268 g.; HONa n/10 (phthaléine), 7,6 cc. Trouvé: 0,264 g.

Par une série de cristallisations fractionnées dans le mélange acétone (95 parties), alcool 95° (5 parties), on parvient à isoler péniblement le *tartrate acide d de 2.cyclohexylaminocyclohexanol l* : très fines aiguilles légèrement nacrées, souvent groupées en masses arrondies, F. 113-114° (instantané) ; $[\alpha]_{589} = -32^{\circ} 1$; $[\alpha]_{546} = -35^{\circ} 7$ (Subst., 0,231 ; $v = 14$; $l = 2$; $\alpha_{589} = -1,06$; $\alpha_{546} = -1,18$).

En poursuivant le fractionnement, on isole, dans le mélange acétone (95 parties), alcool absolu (5 parties), de gros cristaux prismatiques très réfringents quelquefois associés en rosette représentant le *tartrate acide d de 2.cyclohexylaminocyclohexanol d* : F. 107-108° (instantané) ; $[\alpha]_{589} = +50^{\circ} 0$; $\alpha_{546} = +62^{\circ} 3$ (Subst., 0,210 ; $v = 14$; $l = 2$; $\alpha_{589} = +1,30$; $\alpha_{546} = +1,87$).

Les tartrates acides des deux énantiomorphes ont été isolés, mais la séparation a nécessité une vingtaine de cristallisations fractionnées. Les deux tartrates, qui ont des solubilités à peu près identiques, se déposent simultanément avec leurs formes cristallines propres presque au début de chaque fractionnement. D'autres solvants n'ont pas assuré une séparation plus rapide de ces sels.

Les divers tartrates isolés sont les suivants :

		F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide <i>d de 2.cyclohexylaminocyclohexanol d.l.</i>	<i>d.l.</i>	101-102°	—
— — <i>d</i>	<i>d.</i>	107-108°	+ 50° 0
— — <i>d</i>	<i>l.</i>	113 114°	— 32° 1

BASES ACTIVES. — Les aminocyclanols actifs ont été obtenus en traitant la solution aqueuse de leurs tartrates respectifs par

la soude en très léger excès. Les bases insolubles, séparées par centrifugation, lavées à l'eau, desséchées dans le vide en présence d'anhydride phosphorique, sont ensuite cristallisées dans le benzène.

On isole ainsi les deux 2-cyclohexylaminocyclohexanols actifs se présentant en belles aiguilles F. 64-65° (capillaire).

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,141 g.; SO_4H_2 n/10, 10 cc.; HONa n/10, 2,9 cc. — Trouvé: 0,139 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Afin de rechercher l'influence du solvant sur le pouvoir rotatoire, nous avons déterminé celui-ci à l'aide des solutions de la base active dans l'éthanol, l'acétone et le benzène.

1° *Mesures dans l'éthanol.* — Subst., 0,795; $v = 12$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = + 9^{\circ}30$	$[\alpha]_{589} = + 70^{\circ}2$
$\alpha_{579} = + 9^{\circ}73$	$[\alpha]_{579} = + 73^{\circ}4$
$\alpha_{546} = + 11^{\circ}00$	$[\alpha]_{546} = + 83^{\circ}1$
$\alpha_{436} = + 18^{\circ}10$	$[\alpha]_{436} = + 136^{\circ}6$

Les rapports de dispersion sont:

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,130 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,646$$

La base ne présente pas de phénomène de mutarotation, en solution alcoolique.

2° *Mesures dans l'acétone.* — Subst., 0,680; $v = 47$; $l = 5$.

$\alpha_{589} = + 6^{\circ}80$	$[\alpha]_{589} = + 94^{\circ}0$
$\alpha_{579} = + 7^{\circ}08$	$[\alpha]_{579} = + 97^{\circ}9$
$\alpha_{546} = + 8^{\circ}05$	$[\alpha]_{546} = + 111^{\circ}3$

3° *Mesures dans le benzène.* — Subst., 0,565; $v = 12$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = + 8^{\circ}36$	$[\alpha]_{589} = + 88^{\circ}8$
$\alpha_{579} = + 8^{\circ}81$	$[\alpha]_{579} = + 93^{\circ}5$
$\alpha_{546} = + 9^{\circ}96$	$[\alpha]_{546} = + 105^{\circ}8$

Ces quelques mesures montrent la nécessité absolue de mentionner la nature du solvant lorsqu'on donne la valeur du pouvoir rotatoire d'un aminocyclanol.

Chlorhydrate de 2. cyclohexylaminocyclohexanol d (ou l).
Ce sel présente le même aspect que le chlorhydrate de la base racémique et fond vers 225°.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,193 g. ; NO₃Ag n/10 combiné, 8,2 cc. — Trouvé: ClH %, 15,50. — Théorie: ClH %, 15,63.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,312 ; $v = 12$ (eau) ; $l = 2$.

$\alpha_{589} = + 3^{\circ}26$	$[\alpha]_{589} = + 62^{\circ}6$
$\alpha_{579} = + 3^{\circ}45$	$\alpha_{579} = + 66^{\circ}3$
$\alpha_{546} = + 3^{\circ}90$	$[\alpha]_{546} = + 74^{\circ}9$

Le 2. cyclohexylaminocyclohexanol *d. l* a donc pu être scindé en ses antipodes optiques de pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{589} = \pm 70^{\circ}2$ et de pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = \pm 138^{\circ}3$ (éthanol).

*
**

Les 2. aminocyclohexanols monosubstitués à l'azote par des radicaux acycliques linéaires de plus en plus condensés en carbone présentent des pouvoirs rotatoires croissants, mais tendant vers 90° pour la radiation $\lambda = 589$. Si l'on admet alors que le pouvoir rotatoire du 2. hexylaminocyclohexanol demeure au voisinage de 90°, on constate que la cyclisation de la chaîne substituée à l'azote entraîne une diminution du pouvoir rotatoire, pouvant manifester une dissymétrie moins prononcée de la molécule due à l'apparition d'un second cycle presque identique au cycle fondamental.

2. PHÉNYLAMINOCYCLOHEXANOL

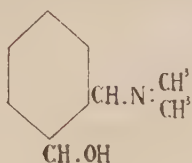
Obtenu par BRUNEL (27), par chauffage à 120-130° pendant plusieurs heures d'une solution de phénylamine et d'époxycyclohexane, le 2. phénylaminocyclohexanol est un solide cristallisé F. 58° ; Eb₇₆₀ = 327°, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool (chlorhydrate F. 150-151°).

(27) BRUNEL. — Thèse Sciences, Paris, 1905.

ESSAIS DE DÉDOUBLEMENT. *Tartrate acide d.* -- Le mélange de solutions alcooliques d'acide et de base ne fournit pas de précipité ; l'addition d'acétone provoque l'insolubilisation d'une substance huileuse incristallisable.

Bromocamphosulfonate d. -- La base se dissout facilement dans une solution d'acide bromocamphosulfonique *d* chaude, mais, par refroidissement, on n'obtient qu'une substance huileuse insoluble.

2. DIMÉTHYLAMINOCYCLOHEXANOL



Signalé par KOTZ et MERKEL (28), cet aminocyclanol s'obtient par chauffage à 100° pendant 10 heures d'une solution alcoolique de diméthylamine et d'époxycyclohexane.

Le 2. diméthylaminocyclohexanol est un liquide assez visqueux, soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, l'acétate d'éthyle : $Eb_{760} = 198^\circ$; $Eb_{16} = 95-96^\circ$; $d_{20} = 0,954$

KOTZ et MERKEL ont préparé le chlorhydrate F. 183-184°, le 1. diméthylamino 2. paranitrobenzoyloxy cyclohexane, le 1. diméthylamino 2. paraaminobenzoyloxy cyclohexane et le 1. diméthylamino 2. benzoyloxy cyclohexane que nous avons pu obtenir aussi par action du chlorure de benzoyle sur le 2. diméthylaminocyclohexanol.

ESSAIS DE DÉDOUBLEMENT. — Dans le but de scinder cet aminocyclanol, nous avons essayé de préparer quelques sels d'acides actifs et certains ont été isolés.

Tartrate acide d. - *Malate l.* — Ces deux sels n'ont pu être obtenus à l'état cristallin, quel que soit le milieu utilisé : alcool, acétone, acétate d'éthyle, éther, chloroforme.

(28) KOTZ et MERKEL. — *Journ. f. prat. Chem.* (2), t. 113, 1926, p. 62.

Camphorate acide d. — Ce sel s'obtient par mélange de solutions, dans l'acétate d'éthyle, d'acide camphorique *d* et d'amine en proportions équimoléculaires ; le camphorate, peu soluble dans ce solvant froid, est essoré et séché.

Il constitue une poudre blanche F. 177-178°, soluble dans l'eau, l'acétone, l'alcool, le chloroforme et l'acétate d'éthyle chaud.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,395 g.; HONa n/10 (phthaléine), 11,6 cc. Trouvé: 0,397 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,316 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 0,66$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = + 15^{\circ}8$.

La scission de ce sel n'a pu être réalisée dans l'acétate d'éthyle (dépôt : $[\alpha]_{589} = + 16^{\circ},1$), dans l'acétone (dépôt : $[\alpha]_{589} = + 16^{\circ},1$), ou dans le chloroforme (dépôt : $[\alpha]_{589} = + 16^{\circ}0$).

Bromocamphosulfonate d. — L'acide bromocamphosulfonique actif ayant permis à POPE et READ de scinder le 2 . aminodihydrindol et la bis (1 . hydroxy 2 . dihydrindyl) amine (29), à POPE et PEACHEY les dédoublements de la tétrahydropapavérine (30) et de la tétrahydroquinaldine (31), nous avons tenté d'obtenir les bases actives par fractionnement de ce sel.

Le bromocamphosulfonate *d* a été isolé par combinaison directe de l'acide et de la base. Une solution aqueuse d'acide, préparée au moment à partir du bromocamphosulfonate d'ammonium (32), selon la technique de POPE et PEACHEY (33), est additionnée d'une solution aqueuse d'amine ; après concentration au bain-marie, le bromocamphosulfonate *d* de 2 . diméthylaminocyclohexanol *d.l* cristallise F. 177-178°.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,544 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 4,90$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = + 67^{\circ}5$.

Des cristallisations fractionnées dans divers solvants, dans l'acétate d'éthyle entre autres, nous ont fourni de beaux cris-

(29) POPE et READ. — *Journ. Chem. Soc.*, 1912, p. 764.

(30) POPE et PEACHEY. — *Journ. Chem. Soc.*, 1898, p. 896.

(31) POPE et PEACHEY. — *Journ. Chem. Soc.*, 1899, p. 1066.

(32) KIPPING et POPE. — *Journ. Chem. Soc.*, 1895, p. 356.

(33) POPE et PEACHEY. — *Journ. Chem. Soc.*, 1898, p. 895.

taux, mais ceux-ci représentent toujours le sel de la base racémique.

Tartrate acide d de 2. diméthylamino 1. benzoxyloxy cyclohexane. — Nous espérons obtenir ce sel, le dédoubler, isoler les bases actives et régénérer, par hydrolyse, les deux 2. diméthylaminocyclohexanols *d* et *l*. Cependant, le tartrate, très soluble, ne put être obtenu à l'état cristallin, soit dans l'alcool, soit dans l'acétone ou dans l'acétate d'éthyle.

En résumé, le 2. diméthylaminocyclohexanol n'a pas été scindé en ses énantiomorphes.

2. DIÉTHYLAMINOCYCLOHEXANOL

Ce composé, obtenu par BRUNEL (34) dans l'action de la diéthylamine sur l'époxy cyclohexane, est un liquide peu visqueux : $Eb_{760} = 229-230^{\circ}$; $Eb_{16} = 105-106^{\circ}$; $d_{20} = 0,929$ (35) ; $d_{18.5} = 0,927$, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool. Son chlorhydrate se présente en fines aiguilles incolores F. 168° (34).

ESSAIS DE DÉDOUBLEMENT. — Divers sels d'acides actifs, très solubles dans les solvants usuels, en particulier le tartrate acide *d*, ne purent être isolés sous une forme cristalline.

*
**

En conclusion, les amines aliphatiques, cyclaniques et aromatiques sont susceptibles de se fixer sur le 1.2. époxy cyclohexane pour donner naissance à des 2. aminocyclohexanols. Les amines primaires, aliphatiques ou cyclaniques, se combinent facilement, tandis que l'addition des amines secondaires aliphatiques et des amines primaires aromatiques se réalise plus lentement.

(34) BRUNEL. — Thèse Sciences, Paris, 1905.

(35) KOTZ et MERKEL. — *Journ. f. prat. Chem.* (2), t. 113, 1926, p. 62.

Le dédoublement n'a été réalisé que pour les aminocyclanols unisubstitués à l'azote par un radical monovalent aliphatique ou cyclanique. Les propriétés optiques des bases actives obtenues ont été réunies dans le tableau suivant :

	Solvant (36)	$[\alpha]_{589}$	$[M]_{589}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{436}$
				$[\alpha]_{579}$	$[\alpha]_{546}$
2. aminocyclohexanol.....	eau	40°1	46°1	1,134	1,590
2. méthylaminocyclohexanol...	eau	82°8	106°8	1,126	1,651
2. éthylaminocyclohexanol.....	eau	89°2	127°5	1,132	1,659
2. n. propylaminocyclohexanol.	éthanol	90°4	142°0	1,130	1,654
2. n. butylaminocyclohexanol..	éthanol	90°9	155°4	1,130	1,650
2. cyclohexylaminocyclohexanol	éthanol	70°2	138°3	1,130	1,646

On constate que la substitution à l'azote d'un hydrogène par un radical provoque une *exaltation* du pouvoir rotatoire spécifique et du pouvoir rotatoire moléculaire, mais, par contre, ne semble guère influencer la dispersion rotatoire qui demeure sensiblement *constante*.

Le pouvoir rotatoire spécifique croît avec le poids des radicaux monovalents linéaires, mais la différence de pouvoir rotatoire entre deux amino-alcools consécutifs est d'autant plus faible que la condensation en carbone du radical est plus grande. Il semble donc que, à partir d'un certain terme, le pouvoir rotatoire spécifique demeure constant (37).

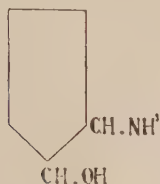
Enfin, signalons que la cyclisation de la chaîne substituante semble entraîner un abaissement notable du pouvoir rotatoire.

(36) Le pouvoir rotatoire est nettement influencé par la nature du solvant (voir p. 97).

(37) Cette étude est à rapprocher de celle de TSCHEGAEFF sur le pouvoir rotatoire moléculaire des esters du bornéol : *D. Ch. G.*, t. 31, 1898, pp. 360, 1775.

III. — 2. AMINOCYCLOHEPTANOLS

2. AMINOCYCLOHEPTANOL



Le 2. aminocycloheptanol a été préparé par GODCHOT et MOUSSERON (38) par fixation de l'ammoniac sur l'époxy-cycloheptane. Pour l'obtenir, on chauffe à 120° pendant 5 heures, sous une pression de 12 kilogs, un mélange constitué par 30 g. d'époxy-cycloheptane, 120 cc. d'ammoniaque à 22° B et 60 cc. d'alcool à 95°.

Le 2. aminocycloheptanol est un solide cristallisé F. 72-73° ; Eb₁₆ = 129-130°, peu soluble dans l'eau, moins soluble dans l'éther, soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

Détermination de l'alcalinité. — Subst. 0,118 g. ; SO⁴H² n/10 (hélianthine), 9,2 cc. — Trouvé: 0,118 g.

Chlorhydrate : C⁷H¹⁵ON, ClH. — Obtenu par mélange de solutions éthéro-chloroformiques d'acide chlorhydrique et d'amine, le chlorhydrate constitue une poudre cristalline très hygroscopique F. 115-116°, très soluble dans l'eau et l'alcool.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst. 0,202 g. ; NO³Ag n/10 combiné, 12,1 cc. — Trouvé: ClH %, 21,80. — Théorie: ClH %, 22,05.

Camphorate acide d : C⁷H¹⁵ON, C¹⁰H¹⁶O⁴. — Ce sel a été préparé en mélangeant deux solutions dans l'acétate d'éthyle de 2. aminocycloheptanol et d'acide camphorique *d* en proportions équimoléculaires.

(38) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — C. R. Ac. Sc., t. 196, 1933, p. 1680.

Poudre blanche microcristalline F. 176-177°, soluble dans l'eau.

Détermination de l'acidité. — Subst. 0,202 g. ; HONa n/10 (phtaléine), 6,1 cc. Trouvé: 0,201 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,381 ; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = + 1,13$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = + 16^{\circ}3$.

2. *Chlorocycloheptylamine* : $C_7H_{14}NCl$. — Dans un mélange de pentachlorure de phosphore et de chloroforme refroidi à -5° , on verse, par petites quantités, une émulsion de chlorhydrate dans le chloroforme. Après décomposition par l'eau, on porte le mélange à l'ébullition en condensant les vapeurs de chloroforme dans un réfrigérant ascendant. Le solvant est séparé par distillation et la base est extraite à l'éther de la solution aqueuse fortement alcalinisée par la soude.

Après distillation du solvant et rectification du résidu, on isole la 2. chlorocycloheptylamine, liquide mobile d'odeur désagréable, $Eb_{16} = 97-98^{\circ}$, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther.

Dosage Cl (BAUBIGNY-CHAVANNE). — Subst., 0,187 g. ; NO_3Ag n/10, 12,5 cc. — Trouvé: Cl %, 23,70. — Théorie: Cl %, 24,06.

DÉDOUBLEMENT. — *Tartrate acide d. de 2. aminocycloheptanol d. l.* — Ce sel, peu soluble dans l'alcool absolu, s'obtient par mélange de solutions alcooliques d'acide tartrique *d* et de base en proportions équimoléculaires ; il constitue de petits prismes transparents F. 179-180°, très solubles dans l'eau.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,202 g. ; HONa n/10 (phtaléine), 7,3 cc. — Trouvé: 0,203 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,460 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 0,87$. — Trouvé: $[\alpha]_{589} = + 14^{\circ}2$.

Par fractionnement dans l'alcool à 85° , on obtient tout d'abord des prismes volumineux peu solubles qui, après quelques recristallisations, représentent le *tartrate acide d. de 2. aminocycloheptanol l*, F. 197-198° ; $[\alpha]_{589} = + 4^{\circ}9$ (Subst., 0,456 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 0,30$). On isole ensuite de très fines aiguilles soyeuses beaucoup plus solubles qui, recristallisées dans l'al-

cool à 95°, constituent le *tartrate acide d de 2 . aminocycloheptanol d* : F. 152-153° ; $\alpha_{589} = + 24^{\circ}2$ (Subst., 0,353 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 1,14$).

Tartrate acide l de 2 . aminocycloheptanol d . l . Dans les mêmes conditions opératoires, on obtient le *tartrate acide l de 2 . aminocycloheptanol d . l* . F. 179-180° ; $[\alpha]_{589} = - 14^{\circ}2$ (Subst., 0,310 ; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = - 0,80$) qui se laisse scinder, par cristallisation dans l'alcool à 85°, en *tartrate acide l de 2 . aminocycloheptanol d* : F. 197-198° ; $\alpha_{589} = - 4^{\circ}9$ (Subst., 0,462 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = - 0,45$) et en *tartrate acide l de 2 . aminocycloheptanol l* : F. 152-153° ; $\alpha_{589} = - 24^{\circ}2$ (Subst., 0,250 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = - 1,21$).

Les divers sels suivants ont donc été obtenus :

		F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide d de 2 . aminocycloheptanol	d.l.	179-180°	+ 14°2
— — l — —	d.l.	179-180°	— 14°2
— — d — —	d.	152-153°	+ 24°2
— — l — —	l.	152-153°	— 24°2
— — d — —	l.	197-198°	+ 4°9
— — l — —	d.	197-198°	— 4°9

BASES ACTIVES. Les deux énantiomorphes cristallisés, issus de leurs tartrates respectifs, fondent à 89-90°.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,072 g. ; SO⁴H² n/10 (bélianthine), 5,5 cc. — Trouvé : 0,071 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,815 ; $v = 15$ (eau) ; $l = 2$.

$\alpha_{589} = - 1^{\circ}57$	$[\alpha]_{589} = - 14^{\circ}4$
$\alpha_{579} = - 1^{\circ}61$	$[\alpha]_{579} = - 14^{\circ}8$
$\alpha_{546} = - 1^{\circ}81$	$[\alpha]_{546} = - 16^{\circ}6$
$\alpha_{436} = - 2^{\circ}94$	$[\alpha]_{436} = - 27^{\circ}0$

Les rapports de dispersion sont :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,124 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,651$$

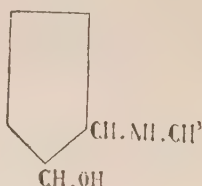
Le chlorhydrate du 2 . aminocycloheptanol d (ou l), obtenu en milieu éthéro-chloroformique, est fusible à 124-125°.

Le dédoublement du 2. aminocycloheptanol racémique a donc permis l'obtention des bases actives de pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{589} = \pm 14^{\circ}4$ et de pouvoir rotatoire moléculaire : $[\bar{M}]_{589} = \pm 18^{\circ}6$.

*
**

Le 2. aminocycloheptanol *d* (ou *l*) présente donc un pouvoir rotatoire notablement inférieur à ceux du 2. aminocyclohexanol actif ($[\alpha]_{589} = \pm 40^{\circ}1$) et du 2. aminocyclopentanol actif ($[\alpha]_{589} = \pm 38^{\circ}2$).

2. MÉTHYLAMINOCYCLOHEPTANOL.



Dans un autoclave, on introduit un mélange de 30 g. d'époxy-cycloheptane, de 40 g. de solution aqueuse de méthylamine à 33 % et de 130 cc. d'alcool à 95°, puis on chauffe à 130° pendant 5 heures.

Le 2. méthylaminocycloheptanol (39) est un liquide huileux $Eb_{16} = 121-122^{\circ}$, assez soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétate d'éthyle et le chloroforme.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,113 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 7,9 cc. — Trouvé : 0,113 g.

Le chlorhydrate de cette base n'a pu être obtenu cristallisé.

DÉDOUBLEMENT. *Tartrate acide d de 2. méthylaminocycloheptanol d.l.* — Deux solutions dans l'alcool absolu d'acide tartrique *d* et d'amine racémique, en quantités équimoléculaires, sont mélangées, puis concentrées sous pression réduite ; l'addition d'acétone provoque alors la précipitation totale du tartrate qui se présente en petits cristaux F. 129-130°, très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool absolu.

(39) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 196, 1933, p. 1680.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,194 g. ; HONa n/10 (phtaléine), 6,6 cc. — Trouvé : 0,193 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,305 ; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = + 0^{\circ}76$. — Trouvé : $[\alpha]_{589} = + 13^{\circ}8$.

Une solution du tartrate dans le mélange alcool à 95° (9 parties), acétone (1 partie), abandonnée à cristallisation lente, laisse déposer des cristaux prismatiques qui, après quelques nouveaux fractionnements dans l'alcool à 95° , conduisent au *tartrate acide d de 2 . méthylaminocycloheptanol l* : F. $156-157^{\circ}$; $[\alpha]_{589} = + 3^{\circ}0$ (Subst., 0,425 ; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = + 0,23$). En poursuivant la séparation, on obtient de petits cristaux qui, recristallisés dans l'alcool à 98° , représentent le *tartrate acide d de 2 . méthylaminocycloheptanol d* : F. $115-116^{\circ}$; $\alpha_{589} = + 29^{\circ}7$ (Subst., 0,195 ; $v = 11$; $l = 2$; $\alpha = + 1,05$).

On a ainsi obtenu :

		F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide d de 2 . méthylaminocycloheptanol	d.l.	$129-130^{\circ}$	$+ 13^{\circ}8$
— — d — —	d.	$115-116^{\circ}$	$+ 29^{\circ}7$
— — d — —	l.	$156-157^{\circ}$	$+ 3^{\circ}0$

BASES ACTIVES. — Les deux 2 . méthylaminocycloheptanols actifs, extraits de leurs tartrates, constituent des liquides très visqueux : $Eb_{16} = 118-119^{\circ}$.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,128 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 8,1 cc. — Trouvé : 0,127 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,515 ; $v = 11$ (eau) ; $l = 2$.

$\alpha_{589} = - 2^{\circ}12$	$[\alpha]_{589} = - 22^{\circ}6$
$\alpha_{579} = - 2^{\circ}15$	$[\alpha]_{579} = - 23^{\circ}1$
$\alpha_{546} = - 2^{\circ}42$	$[\alpha]_{546} = - 25^{\circ}9$
$\alpha_{436} = - 4^{\circ}00$	$[\alpha]_{436} = - 42^{\circ}7$

Les rapports de dispersion sont :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,125 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,652$$

Le 2 . méthylaminocycloheptanol a donc été scindé en ses antipodes optiques présentant un pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{589} = \pm 22^{\circ}6$ et un pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = \pm 33^{\circ}9$.



L'ammoniac et la méthylamine se fixent donc sur le pont oxydique de l'époxycycloheptane comme sur ceux de l'époxycyclopentane et de l'époxycyclohexane, mais l'ouverture du chaînon se réalise ici plus lentement et il est nécessaire d'élever la température et d'augmenter le temps de chauffe.

Le dédoublement de ces aminocycloheptanols conduit aux bases actives suivantes :

	Solvant	$[\alpha]_{589}$	$[M]_{589}$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}}$	$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}}$
2. aminocycloheptanol.....	eau	14,4	18,6	1,124	1,651
2. méthylaminocycloheptanol. .	eau	22,6	33,9	1,125	1,652

Les pouvoirs rotatoires de ces bases sont nettement inférieurs à ceux des amino-alcools appartenant aux cycles C^5 et C^6 ; l'introduction d'un CH^2 dans le cycle du 2. aminocyclohexanol ($[\alpha]_{589} = \pm 40^{\circ}1$) abaisse le pouvoir rotatoire de $+ 25^{\circ}7$ (2. aminocycloheptanol : $[\alpha]_{589} = \pm 14^{\circ}4$). La différence est encore plus grande, voisine de 60° , entre les pouvoirs rotatoires des deux 2. méthylaminocyclohexanols actifs ($[\alpha]_{589} = \pm 82^{\circ}8$) et ceux des deux 2. méthylaminocycloheptanols actifs ($[\alpha]_{589} = \pm 22^{\circ}6$).

IV. — 2. AMINOCYCLOOCTANOLS

2. AMINOCYCLOOCTANOL



Cet aminocyclanol a été obtenu, avec difficulté, par action de l'ammoniac sur le 1, 2. époxycyclooctane (40).

Dans un autoclave, on chauffe, pendant vingt à trente heures, sous une pression de 18 atmosphères à 150-160°, un mélange de 25 g. de 1, 2. époxycyclooctane, de 120 cc. d'ammoniaque et de 50 cc. d'alcool à 95°. L'eau ammoniacale, l'alcool et l'époxycyclooctane non combiné sont éliminés par distillation, puis le résidu est rectifié sous pression réduite.

Le 2. aminocyclooctanol se présente sous forme de paillettes incolores : F. 77-78° ; $E_{b_{16}} = 132-133^\circ$. Il est peu soluble dans l'eau et dans l'éther, soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,145 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 10,1 cc. — Trouvé : 0,144 g.

Chlorhydrate : $C_8H_{17}ON$, ClH. — Ce sel, préparé par action de l'acide chlorhydrique sur la base, en milieu éthéro-chloroformique, constitue une poudre blanche fortement hygroscopique : F. 107-108°, soluble dans l'eau et l'alcool.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,239 g. ; NO_3Ag n/10 combiné, 13,4 cc. — Trouvé : ClH %, 20,45. — Théorie : ClH %, 20,33.

(40) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 196, 1933, p. 2011.

DÉDOUBLEMENT. - - *Tartrate acide d de 2 . aminocyclooctanol d . l .* — On mélange deux solutions, dans l'alcool absolu, renfermant des quantités équimoléculaires d'acide tartrique *d* et de base, puis on concentre le liquide jusqu'à consistance sirupeuse. Par addition d'acétone, on insolubilise le tartrate sous forme cristalline : F. 195-196°.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,240 g. ; HONa n/10 (phtaléine), 8,2 cc. — Trouvé : 0,240 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,327 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = + 0,91$. — Trouvé : $[\alpha]_{589} = + 13^{\circ}9$.

Une solution de ce tartrate dans l'alcool à 90° abandonne un dépôt cristallin peu soluble qui, soumis à une série de fractionnements dans ce même solvant, conduit au *tartrate acide d de 2 . aminocyclooctanol l* : aiguilles F. 205-206° ; $[\alpha]_{589} = + 5^{\circ}5$ (Subst., 0,432 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = + 0,48$).

Le solvant, séparé de ce premier dépôt, est éliminé puis le résidu est dissous à chaud dans l'alcool à 95°. On obtient alors des prismes qui, après quelques recristallisations dans l'alcool à 95°, représentent le *tartrate acide d de 2 . aminocyclooctanol d* : F. 159-160° ; $[\alpha]_{589} = + 22^{\circ}8$ (Subst., 0,203 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = + 0,93$).

Tartrate acide l de 2 . aminocyclooctanol d . l . — Si l'on remplace l'acide tartrique *d* par l'acide tartrique *l*, on obtient le *tartrate acide l de 2 . aminocyclooctanol d . l* : F. 195-196° ; $[\alpha]_{589} = - 13^{\circ}8$ (Subst., 0,275 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = - 0,76$), dédoublable en *tartrate acide l de 2 . aminocyclooctanol d* : F. 205-206° ; $[\alpha]_{589} = - 5^{\circ}4$ (Subst., 0,389 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = - 0,42$) et en *tartrate acide l de 2 . aminocyclooctanol l* : F. 159-160° ; $[\alpha]_{589} = 22^{\circ}7$ (Subst., 0,180 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = - 0,82$).

Ces deux dédoubllements aboutissent à des résultats comparables et nous avons obtenu ainsi les trois paires de tartrates suivantes :

				F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate	acide	<i>d</i> de 2. aminocyclooctanol	<i>d.l.</i>	195-196°	+13°9
—	—	<i>l</i>	<i>d.l.</i>	195-196°	—13°8
—	—	<i>d</i>	<i>d.</i>	159-160°	+22°8
—	—	<i>l</i>	<i>l.</i>	159-160°	—22°7
—	—	<i>d</i>	<i>l.</i>	205-206°	+ 5°5
—	—	<i>l</i>	<i>d.</i>	205-206°	— 5°4

BASES ACTIVES. Les bases actives, nettement cristallisées : F. 93-94°, sont retirées de leurs tartrates respectifs.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,102 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 7,2 cc. — Trouvé : 0,103 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,600 ; $v = 11$ (eau) ; $l = 2$.

$\alpha_{589} = -1^{\circ}40$	$[\alpha]_{589} = -12^{\circ}8$
$\alpha_{579} = -1^{\circ}42$	$[\alpha]_{579} = -13^{\circ}0$
$\alpha_{546} = -1^{\circ}60$	$[\alpha]_{546} = -14^{\circ}6$
$\alpha_{436} = -2^{\circ}62$	$[\alpha]_{436} = -24^{\circ}1$

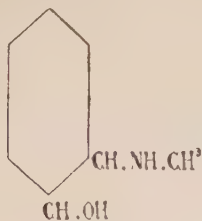
les rapports de dispersion sont :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,125 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,652$$

Le chlorhydrate de 2. aminocyclooctanol *d* (ou *l*), obtenu en milieu éthéro-chloroformique, fond à 112-113°.

En résumé, on a isolé les 2. aminocyclooctanols actifs de pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{589} = \pm 12^{\circ}8$ et de pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} \pm 18^{\circ}3$.

2. MÉTHYLAMINOCYCLOOCTANOL



Le 2. méthylaminocyclooctanol (41) s'obtient par chauffage prolongé d'une solution alcoolique de 1.2. époxycyclooctane et de méthylamine.

(41) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 196, 1933, p. 2011.

Pour cela, on dispose dans un autoclave 25 g. d'époxycyclooctane, 35 g. de solution aqueuse de méthylamine à 33 % et 120 cc. d'alcool à 95°, puis on chauffe à 130-140° pendant 15 à 20 heures.

Le 2. méthylaminocyclooctanol est un liquide fortement visqueux prenant en masse par refroidissement : F. 25° ; $Eb_{16} = 123-121^\circ$, soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,126 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 8,1 cc. — Trouvé : 0,127 g.

Le chlorhydrate déliquescent n'a pu être obtenu.

DÉDOUBLEMENT. — *Tartrate acide d de 2. méthylaminocyclooctanol d. l.* On dissout séparément des quantités équimoléculaires d'acide tartrique *d* et d'amine dans l'alcool absolu. Ces solutions sont mélangées, concentrées, puis additionnées d'acétone. On obtient ainsi le tartrate acide *d* de la base racémique, insoluble dans ce milieu, F. 135-136°.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,220 g. ; $HONa$ n/10 (phtaléine), 7,2 cc. — Trouvé : 0,221 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,300 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = + 0^\circ 79$. — Trouvé : $[\alpha]_{589} = + 13^\circ 1$.

Par cristallisation fractionnée dans le mélange alcool à 95° (9 parties), acétone (1 partie), on isole un premier dépôt qui, recristallisé, fournit le *tartrate acide d de 2. méthylaminocyclooctanol l* : F. 160-161° ; $[\alpha]_{589} = + 3^\circ 6$ (Subst., 0,575 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = + 0,42$).

En poursuivant le fractionnement, on sépare des cristaux assez différents des précédents qui, soumis à plusieurs recristallisations dans le même solvant, conduisent au *tartrate acide d de 2. méthylaminocyclooctanol d* : F. 119-120° ; $[\alpha]_{589} = + 27^\circ 6$ (Subst., 0,173 ; $v = 10$; $l = 2$; $\alpha = + 0,96$).

Nous avons donc obtenu les trois sels suivants :

			F.	$[\alpha]_{589}$
Tartrate acide <i>d</i> de 2. méthylaminocyclooctanol	<i>d. l.</i>		135-136°	+ 13° 1
— <i>d</i>	—	<i>d.</i>	119-120°	+ 27° 6
— <i>d</i>	—	<i>l.</i>	160-161°	+ 3° 6

BASES ACTIVES. — Les deux inverses optiques, retirés des tartrates, sont des composés liquides : $E_{b_{16}} = 121-122^\circ$.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,090 g. ; $SO_4H_2 \cdot n/10$ (hélianthine), 5,8 cc. — Trouvé : 0,091.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,415 ; $v = 11$ (eau) ; $l = 2$.

$\alpha_{589} = -1^\circ 50$	$[\alpha]_{589} = -19^\circ 9$
$\alpha_{579} = -1^\circ 53$	$[\alpha]_{579} = -20^\circ 3$
$\alpha_{546} = -1^\circ 72$	$[\alpha]_{546} = -22^\circ 8$
$\alpha_{436} = -2^\circ 84$	$[\alpha]_{436} = -37^\circ 6$

d'où les rapports de dispersion :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,124 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,651$$

Le 2. méthylaminocyclooctanol racémique a donc été scindé en ses antipodes de pouvoir rotatoire spécifique : $[\alpha]_{589} = \pm 19^\circ 9$ et de pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = \pm 31^\circ 2$.

*
**

L'action de l'ammoniac et de la méthylamine sur le 1. 2. époxycyclooctane, quoique très difficile, peut être cependant réalisée en opérant à température élevée pendant un temps très long et sous d'assez fortes pressions (42). Les 2. aminocyclooctanols ainsi obtenus ont été dédoublés :

	Solvant	$[\alpha]_{589}$	$[M]_{589}$	$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}}$	$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}}$
2. aminocyclooctanol.....	eau	12,8	18,3	1,125	1,652
2. méthylaminocyclooctanol....	eau	19,9	31,2	1,124	1,651

La substitution d'un méthyle à un hydrogène de l'azote entraîne donc aussi dans le cycle à 8 atomes de carbone, une nette exaltation du pouvoir rotatoire, mais semble sans action sur la dispersion. Enfin, le cycle C^8 paraît conférer aux amino-alcools une activité optique plus faible que les cycles à 5, 6 et 7 atomes de carbone.

(42) M. GODCHOT et Mlle CAUQUIL (C. R. Ac. Sc., t. 192, 1931, p. 963) ont trouvé la même difficulté pour l'ouverture du pont oxydique par l'eau, en vue d'obtenir le trans cyclooctanediol 1.2.

II. - 1. Méthyl 3. aminocyclohexanols . 4 et leurs dérivés substitués à l'azote

Alors que la fixation de l'ammoniac sur le pont oxydique du 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane peut entraîner théoriquement la formation de 8 isomères, KOTZ et MERKEL (43) montrèrent que, seul, prenait naissance un 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 identique à celui qui résulte de la réduction de l'oxime de la 1. méthylcyclohexanol . 4 one . 3 (44). On admettra, par analogie, que les amines se comporteront comme l'ammoniac vis-à-vis de l'époxyde, c'est-à-dire que, de leur union avec celui-ci ne découlera qu'un seul aminocyclanol.

Préparés selon une même technique, les aminocyclanols présentent une forme spatiale comparable et nous avons indiqué notre préférence pour la structure trans (45). La présence de trois carbones asymétriques dans le cycle des 1. méthyl 3. aminocyclohexanols . 4, entraînera nécessairement la possibilité d'existence de deux isomères géométriques trans.

Or, dans un chapitre précédent, nous avons indiqué que le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane pouvait être représenté par plusieurs formules spatiales et nous avons entrevu, dans les époxydes bruts, racémique de TIEFFENAU ou actif de MARKOWNIKOV, la présence de deux isomères (46).

Le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère a*, constituant la majeure partie de ces époxydes bruts, qui a pu être isolé à l'état pur, réagira sur l'ammoniac et les amines en donnant naissance à des 1. méthyl 3. aminocyclohexanols . 4 *isomères a*

(43) KOTZ et MERKEL. — *Journ. f. prat. Chem.* (2), t. 113, 1926, p. 62.

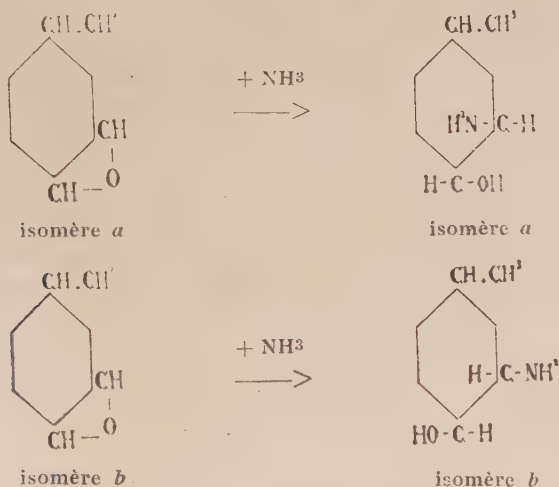
(44) KOTZ et TAKENS. — *Journ. f. prat. Chem.* (2), t. 90, 1914, p. 360.

(45) Voir « Structure des 2. aminocyclanols », p. 143.

(46) Voir p. 66.

qui ne différeront seulement entre eux que par la nature des radicaux monovalents substitués aux hydrogènes de la fonction amine primaire.

Le 1. méthyl 3. 1. époxycyclohexane *isomère b*, obtenu seulement en mélange avec l'isomère a, donnera une seconde série de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *isomères b*, différents des précédents (47) :



La série des 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *isomères a* sera d'abord exposée et nous décrirons ensuite le 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *isomère b*, seul représentant actuel de cette seconde série d'aminocyclohexanols.

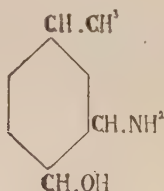
I. — 1. METHYL 3. AMINOCYCLOHEXANOLS. 4

ISOMERES A

Nous étudierons successivement le 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4, puis ses dérivés substitués à l'azote par un ou deux radicaux monovalents.

(47) Il sera démontré que les deux amino-alcools présentent la structure *trans*. Par contre, la position relative du radical méthyle et du groupe hydroxyle, différente pour ces deux amino-alcools, n'a pu être déterminée.

1. MÉTHYL 3. AMINOCYCLÔHEXANOL. 4 *isomère a*



Obtenue, légèrement souillée de son *isomère b* (48), par KOTZ et MERKEL dans l'action de l'ammoniaque sur le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane de TIFENEAU, ou sur une fraction de queue de distillation de 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols. 3 (Eb₁₃ = 98-101°), cette amine se présente sous la forme d'un liquide huileux : Eb₁₅ = 116-117°, soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther. Son chlorhydrate, fortement hygroscopique, fond à 130-131°.

Par chauffage de l'ammoniaque avec le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère a* isolé par nous, on obtient cette base pure et cristallisée F. 27°.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,082 g. ; SO⁴H₂ (hélianthine), 6,3 cc. — Trouvé : 0,081 g.

Oxalate neutre : 2 C⁷H¹⁵ON, C²O⁴H₂. — On mélange deux solutions, dans l'alcool absolu, d'amine et d'acide oxalique en quantités correspondantes ; l'oxalate neutre insoluble se sépare, le sel acide restant en solution dans l'alcool. Après recristallisation dans l'alcool à 75°, on obtient une poudre cristalline F. 225° (dec.).

Dosage C²O⁴H₂. — On sépare l'oxalate de calcium que l'on dose par manimétrie.

Subst., 0,250 g. ; MnO⁴K n/10 versés, 14,2 cc. — Trouvé : C²O⁴H₂ %, 27,83 ; — Théorie : C²O⁴H₂ %, 27,53.

1. Méthyl 3. amino 4. chlorocyclohexane : C⁷H¹⁴NCl. — On ajoute une suspension de 10 g. de chlorhydrate de 1. méthyl

(48) KOTZ et MERKEL, — *Journ. f. prat. Chem.* (2), t. 113, 1926, p. 62.

3. aminocyclohexanol . 4 dans 50 cc. de chloroforme à un mélange de 25 g. de pentachlorure de phosphore et de 50 cc. de chloroforme refroidi à -5° . Après décomposition par 20 cc. d'eau, on maintient le mélange à l'ébullition pendant 30 minutes ; le chloroforme est éliminé par distillation, puis l'amine, libérée par addition de soude à la solution aqueuse de son chlorhydrate, est séparée par centrifugation ; on la rectifie ensuite par distillation sous pression réduite.

Le 1. méthyl 3. amino 4. chlorocyclohexane est un liquide huileux : $Eb_{15} = 66-67^{\circ}$, $d_{15} = 1,103$, très peu soluble dans l'eau, le benzène, le toluène, le chloroforme, assez peu soluble dans l'éther, soluble dans l'alcool.

Détermination de l'acécalinité. — Subst., 0,097 g.; SO^4H_2 n/10 (hélianthe), 6,5 cc. — Trouvé : 0,096 g.

Le chlorhydrate de cette base est déliquescent F. $153-154^{\circ}$.

DÉDOUBLEMENT (49). — *Tartrate acide d de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 d . l.* — Ce sel, préparé par mélange de solutions d'acide tartrique *d* et d'amine, en proportions équimoléculaires dans l'alcool absolu, se présente en prismes transparents F. $130-131^{\circ}$, solubles dans l'eau et très peu solubles dans l'alcool.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,154 g. ; $HONa$ n/10 (phtaléine), 5,5 cc. — Trouvé : 0,154 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,800 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 1^{\circ}60$. — Trouvé : $[\alpha]_{589} = + 14^{\circ}8$.

Par cristallisation fractionnée dans l'alcool à 85° , on obtient de belles aiguilles qui, après recristallisation dans ce solvant, représentent le *tartrate acide d de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 d* : F. $124-125^{\circ}$; $[\alpha]_{589} = + 25^{\circ}3$ (Subst., 0,920 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 3,10$).

Le solvant, privé de ce premier dépôt, est éliminé, puis le résidu est repris par l'alcool à 95° . On isole alors, après plusieurs fractionnements, le *tartrate acide d de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 l* : prismes, F. $154-155^{\circ}$; $[\alpha]_{589} = + 5^{\circ}8$ (Subst., 1,250 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 0,97$).

(49) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 196, 1933, p. 621.

Tartrate acide l de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 d. l. — Préparé comme le tartrate acide *d*, ce sel s'obtient nettement cristallisé, F. 130-131° ; $[\alpha]_{589} = -14^{\circ} 9$ (Subst., 0,522 ; $v = 15$; $l = 2$; $z = -1,04$).

Il se laisse facilement scinder, par fractionnement dans l'alcool à 85°, en *tartrate acide l de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 l.* : aiguilles, F. 124-125° ; $[\alpha]_{589} = -25^{\circ} 0$ (Subst., 0,480 ; $v = 15$; $l = 2$; $z = -1,60$), puis en *tartrate acide l de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 d.* : prismes F. 154-155° ; $[\alpha]_{589} = -5^{\circ} 8$ (Subst., 0,657 ; $v = 15$; $l = 2$; $z = -0,51$).

Un parallélisme très net existe donc entre le dédoublement de la base racémique par l'acide tartrique *d* et celui réalisé au moyen de l'acide tartrique *l*. Les divers sels suivants ont été obtenus :

Tartrate acide <i>d</i> de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 <i>d. l.</i>				F.	$[\alpha]_{589}$
—	—	<i>l</i>	—	130-131°	+14°8
—	—	<i>d</i>	—	<i>d. l.</i> 130-131°	-14°9
—	—	<i>l</i>	—	<i>d.</i> 124-125°	+25°3
—	—	<i>d</i>	—	<i>l.</i> 124-125°	-25°0
—	—	<i>l</i>	—	<i>l.</i> 154-155°	+5°8
—	—	<i>l</i>	—	<i>d.</i> 154-155°	-5°8

BASES ACTIVES. — Les antipodes optiques, isolés de leurs tartrates *d* ou *l*, se présentent sous une forme cristalline F. 24° ; $Eh_{16} = 110-111^{\circ}$.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,116 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 9,2 cc. — Trouvé : 0,117 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst. 0,566 ; $v = 15$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = +1^{\circ}26$	$[\alpha]_{589} = +16^{\circ}7$
$\alpha_{579} = +1^{\circ}29$	$[\alpha]_{579} = +17^{\circ}1$
$\alpha_{546} = +1^{\circ}45$	$[\alpha]_{546} = +19^{\circ}2$
$\alpha_{436} = +2^{\circ}36$	$[\alpha]_{436} = +31^{\circ}3$

Les rapports de dispersion sont :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,124 \qquad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,627$$

Oxalate neutre de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 d.
Obtenu comme l'oxalate neutre de la base racémique, ce sel se présente en petits cristaux F. 230° (dec.) ; $\alpha_{579} = +16^{\circ}3$; (Subst., 0,220 ; $v = 12$; $l = 2$; $z = +0,60$).

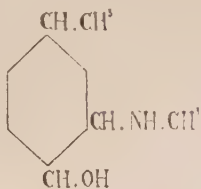
En résumé, le 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 *d.l* a pu être dédoublé en ses énantiomorphes ; le pouvoir rotatoire spécifique de ceux-ci est : $[\alpha]_{589} = \pm 16^{\circ} 6$ et le pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = \pm 21^{\circ} 4$.

*
**

Le pouvoir rotatoire spécifique du 2. aminocyclohexanol actif étant : $[\alpha]_{589} = \pm 40^{\circ} 1$, on constate que la méthylation du cycle entraîne une *diminution* du pouvoir rotatoire.

Au cours du dédoublement du 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 *d.l isomère a*, issu de l'action de l'ammoniac sur le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *d.l isomère a*, on n'a pas séparé d'autres tartrates de base active en dehors de ceux qui ont été signalés. De plus, les amines isolées de leurs sels présentent le même point de fusion et des pouvoirs rotatoires identiques ou opposés. Il résulte donc que la base racémique n'est constituée que par un seul aminocyclohexanol, c'est-à-dire que l'action de l'ammoniac sur le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère a* conduit *uniquement* au 1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 *isomère a*.

1. MÉTHYL 3. MÉTHYLAMINOCYCLOHEXANOL . 4 *isomère a*



Dans un autoclave, on chauffe à 120° pendant 3 heures, un mélange de 20 g. de 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère a* et de 22 g. de solution aqueuse de monométhylamine à 33 % et de 70 cc. d'alcool à 95° . On distille ensuite l'eau et l'alcool, puis on fractionne le résidu huileux sous pression réduite.

Le 1. méthyl 3. méthylaminocyclohexanol . 4 (50) est un liqui-

(50) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — C. R. Ac. Sc., t. 196, 1933, p. 1511.

de incolore visqueux $Eb_{16} = 112-113^\circ$; $d_{18} = 0,982$, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,383 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine). 26,6 cc. — Trouvé : 0,381 g

Chlorhydrate : $C_8H_{17}ON$, ClH. — Préparé par mélange de solutions éthérées et anhydres d'acide chlorhydrique et de base, ce sel se présente sous forme d'une poudre cristalline très hygroscopique F. 115-116°.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,164 g. ; NO_3Ag n/10 combiné, 9,1 cc. — Trouvé : ClH %, 20,16. — Théorie : ClH %, 20,33.

DÉDOUBLEMENT. — *Tartrate acide d de 1. méthyl 3. méthylaminocyclohexanol. 4 d. l.* — On mélange deux solutions dans l'alcool absolu d'acide tartrique *d* et de base en proportions équimoléculaires ; le tartrate acide *d* de la base racémique, insoluble, cristallise lentement F. 153-154°.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,200 g. ; $HONa$ n/10 (phtaléine), 6,8 cc. Trouvé : 0,199 g.

Détermination du pouvoir rotatoire — Subst., 0,460 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 0^\circ 80$. Trouvé : $\alpha_{589} = + 13^\circ 0$.

Le tartrate est dissous à chaud dans un mélange alcool (8 parties), acétone (2 parties). Par cristallisation lente, on isole un dépôt constitué par des aiguilles qui, recristallisées dans le même solvant un grand nombre de fois, représentent le *tartrate acide d de 1. méthyl 3. méthylaminocyclohexanol. 4 d. l.* F. 164-165° ; $\alpha_{589} = + 39^\circ 8$ (Subst., 0,440 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = + 2,33$).

Le mélange alcool-acétone, privé de ce premier dépôt, est distillé dans le vide et le résidu est dissous dans l'alcool à 95°. On obtient alors des prismes que l'on doit soumettre à de très nombreuses recristallisations dans l'alcool à 95° avant de séparer le *tartrate acide d de 1. méthyl 3. méthylaminocyclohexanol. 4 l.* : F. 159-160° ; $[\alpha]_{589} = - 15^\circ 7$ (Subst., 0,500 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha = - 1,05$).

Ce dédoublement nous a donc permis d'obtenir :

		F.	$[\alpha]_{589}$
T. ac. <i>d</i> de 1. méthyl 3. méthylaminocyclohexanol. 4 d. l.		153-154°	+13°0
— <i>d</i>	—	—	—
— <i>d</i>		<i>d.</i> 164-165°	+39°8
		<i>l.</i> 159-160°	-15°7

BASES ACTIVES. — Le 1 . méthyl 3 . méthylaminocyclohexanol . 4 actif est un liquide incolore et visqueux $Eb_{16} = 110-111^{\circ}$.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,158 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 11,2 cc. — Trouvé : 0,160 g.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Subst., 0,700 ; $v = 15$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = + 4^{\circ}90$	$[\alpha]_{589} = + 52^{\circ}5$
$\alpha_{579} = + 5^{\circ}25$	$[\alpha]_{579} = + 56^{\circ}2$
$\alpha_{546} = + 5^{\circ}96$	$[\alpha]_{546} = + 63^{\circ}8$
$\alpha_{436} = + 9^{\circ}71$	$[\alpha]_{436} = + 104^{\circ}0$

Les rapports de dispersion sont :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,135 \quad \frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,629$$

Le 1.méthyl 3. méthylaminocyclohexanol.4 *d.l isomère a* a été scindé en ses antipodes optiques, dont le pouvoir rotatoire spécifique, déterminé pour la radiation λ_{589} , est : $[\alpha]_{589} = \pm 52^{\circ}5$ et le pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = \pm 75^{\circ}1$.

1 . MÉTHYL 3 . ÉTHYLAMINOCYCLOHEXANOL . 4 *isomère a*

On maintient à $120-130^{\circ}$ pendant 3 heures une solution de 10 g. d'éthylamine et de 15 g. de 1 . méthyl 3 . 1 . époxycyclohexane *isomère a* dans 50 cc. d'alcool à 95° .

Après distillation de l'alcool et fractionnement du résidu, on isole le 1 . méthyl 3 . éthylaminocyclohexanol . 4 *isomère a* : liquide incolore huileux, $Eb_{16} = 114-115^{\circ}$; $d_{18} = 0,964$, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,254 g. ; SO_4H_2 n/10 (hélianthine), 16,2 cc. — Trouvé : 0,254 g.

Chlorhydrate : $C^9H^{19}ON$, ClH. — Obtenu en milieu étheré, ce sel constitue une poudre blanche microcristalline F. $121-122^{\circ}$, soluble dans l'eau.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,182 g. ; NO_3Ag n/10 combiné, 10,2 cc. — Trouvé : ClH %, 20,45. — Théorie : ClH %, 20,33.

1. MÉTHYL 3. PHÉNYLAMINOCYCLOHEXANOL . 4 *isomère a*

Pour obtenir cet aminocyclanol, on chauffe à 120-130° pendant 3 heures, une solution de 12 g. de phénylamine et de 15 g. de 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère a* dans 50 cc. d'alcool à 95°.

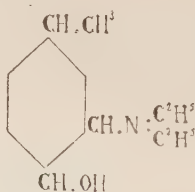
Le 1. méthyl 3. phénylaminocyclohexanol . 4 est un liquide très visqueux $Eb_{16} = 197-198^{\circ}$, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone, l'éther et l'acétate d'éthyle.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0198 g. ; SO_4H_2 n/100, 9,8 cc. — Trouvé : N %, 6,92. — Théorie : N %, 6,83.

Chlorhydrate : $C^{13}H^{19}ON$, CHL. — Il constitue une poudre cristalline F. 151-152°, soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éther.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,122 g.; NO^3Ag n/10 combiné, 5,1 cc. — Trouvé : ClH %, 15,28. — Théorie : ClH %, 15,11.

1. MÉTHYL 3. DIÉTHYLAMINOCYCLOHEXANOL . 4 *isomère a*



Cet amino-alcool s'obtient en chauffant, à 120-130° pendant 10 heures, 13 g. de diéthylamine et 20 g. de 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère a*, en solution dans 60 cc. d'alcool.

Le 1. méthyl 3. diéthylaminocyclohexanol . 4 est un liquide incolore, huileux $Eb_{16} = 120-121^{\circ}$, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0217 g. ; SO_4H_2 n/100, 11,5 cc. — Trouvé : N %, 7,42 — Théorie : N %, 7,56.

Chlorhydrate : $C^{11}H^{23}ON$, CHL. — Ce sel se présente sous forme d'une poudre blanche fortement hygroscopique F. 122-123°.

soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éther qui, après évaporation, abandonne le chlorhydrate cristallisé.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,162 g. ; NO_3Ag n/10 combiné, 7,2 cc. — Trouvé : ClH %, 16,24. — Théorie : ClH %, 16,47.

*
**

Bien que la théorie prévoit l'existence de nombreux isomères, la fixation de l'ammoniac ou d'une amine, primaire ou secondaire, aliphatique ou aromatique, sur le chaînon oxydique du 1 . méthyl 3 . 4 . époxycyclohexane *isomère a*, aboutit à la formation d'un seul aminocyclanol.

Tous ces amino-alcools, qui dérivent d'un même édifice moléculaire, ne diffèrent entr'eux, dans l'espace, que par la variété des radicaux liés directement à l'azote.

Parmi ces nouveaux aminocyclanols, deux ont été scindés en leurs antipodes optiques :

	Solvant	[α] ₅₈₉	[M] ₅₈₉	[α] ₅₄₆	[α] ₄₃₆
				[α] ₅₇₉	[α] ₅₄₆
1 . méthyl 3 . aminocyclohexanol . 4	eau	16,6	21,4	1,124	1,627
1 . méthyl 3 . méthylaminocyclohexanol . 4	eau	52,5	75,1	1,135	1,629

Ces bases présentent une activité plus réduite que leurs homologues non méthylés sur le cycle ; la fixation d'un groupement méthyle, dans cette position spatiale, semble donc entraîner un *abaissement* du pouvoir rotatoire.

La substitution d'un méthyle à l'azote provoque ici également une exaltation du pouvoir rotatoire, règle déjà observée à plusieurs reprises sur des amino-alcools de cycles différents.

II. 1. METHYL 3. AMINOCYCLOHEXANOL. 4 ISOMERE B

Nous avons indiqué qu'il est à peu près impossible actuellement d'isoler à l'état de pureté le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère b*, sa séparation de l'*isomère a* étant extrêmement difficile (51). Cependant, en tenant compte de la petite quantité d'*isomère a* qui le souille, nous avons examiné son action sur l'ammoniac et étudié le nouvel aminocyclanol auquel il donne naissance.

Pour isoler cette base inconnue, nous avons d'abord essayé d'opérer en série racémique, mais ayant de grandes difficultés à étudier la séparation de ces bases par leurs constantes physiques, nous avons transposé le problème en série active afin de pouvoir suivre facilement les fractionnements au moyen de mesures polarimétriques.

L'action de l'ammoniac sur le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane racémique et sur l'oxyde actif sera d'abord exposée, puis nous décrirons la séparation des deux bases, les propriétés de l'*isomère b* et, enfin, les recherches qui nous ont permis de lui attribuer une formule spatiale.

1. — ACTION DE L'AMMONIAC

SUR LE 1. MÉTHYL 3. 4. ÉPOXYCYCLOHEXANE RACÉMIQUE *isomère b*

Lorsqu'on maintient, dans un autoclave à 115-120° pendant 3 heures, un mélange de 10 g. de 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *d. l. isomère b*, de 60 cc. d'ammoniaque et de 40 cc. d'alcool à 95°, on isole, après fractionnement, une substance cristallisée F. 75°, nettement différente du 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *isomère a*, dont l'alcalinité est cependant la même que celle de ce dernier.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,295 g. ; SO₄H₂ n/10, 23,0 cc.
Trouvé : 0,296 g.

Si on combine cette substance à l'acide tartrique *d* de manière à en former le tartrate acide et que l'on soumette le sel obtenu

(51) Voir « Epoxycyclanes », p. 66.

à une série de cristallisations dans l'alcool à 80°, on isole, d'une part, les tartrates de 1. méthyl 3. aminocyclohexanols. 4 *isomères a* actifs et, d'autre part, de nouveaux sels, incomplètement dédoublés, plus actifs que les précédents :

Tartrate d de la base lévogyre. — $[\alpha]_{589} = -19^{\circ}1$. (Subst., 0,503 ; $v = 12$; $l = 2$; $\alpha_{589} = -1^{\circ}60$.)

Tartrate d de la base dextrogyre. — $[\alpha]_{589} = +34^{\circ}2$. (Subst., 0,304 ; $v = 40$; $l = 5$; $\alpha_{589} = +1^{\circ}30$.)

La substance basique ainsi obtenue est donc un mélange de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *isomère a*, provenant du 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane *isomère a* qui souille l'époxyde *isomère b*, et d'une autre base *isomère* dérivant de ce dernier.

2. — ACTION DE L'AMMONIAC

SUR LE 1. MÉTHYL 3. 4. ÉPOXYCYCLOHEXANE ACTIF *isomère b*

L'action de l'ammoniaque sur le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane brut de MARKOWNIKOV conduit à une base dont l'activité optique est nettement différente de celle de l'un des 1. méthyl 3. aminocyclohexanols. 4 *isomères a* actifs (52) :

$\alpha_{579} = -7^{\circ}33$; $\alpha_{546} = -8^{\circ}16$; $[\alpha]_{436} = -13^{\circ}42$
(Subst., 0,542 ; $v = 15$; $l = 2$; $\alpha_{579} = -0,53$; $\alpha_{546} = -0,59$; $\alpha_{436} = -0,97$.)

Mais si, au lieu de mettre en jeu l'époxyde brut, on combine à l'ammoniaque les fractions de tête et de queue résultant de la distillation fractionnée de cet époxyde (53), on obtient des substances alcalines actives optiquement différentes :

1. *Amine dérivant de la fraction de tête*: $[\alpha]_{546} = +24^{\circ}72$. — Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_{546} = -12^{\circ}7$. (Subst., 0,612 ; $v = 10$ (eau) ; $l = 2$; $\alpha = -1,55$.)

2. *Amine dérivant de la fraction de queue*: $[\alpha]_{546} = +25^{\circ}73$. — Pouvoir rotatoire: $[\alpha]_{546} = -8^{\circ}1$. (Subst., 0,646 ; $v = 10$ (eau) ; $l = 2$; $\alpha = -1,05$.)

Ces produits résultent du mélange en proportions diverses des bases *isomères a* et *b*.

(52) Voir p. 118.

(53) Voir p. 68.

3. — SÉPARATION DES ISOMÈRES *a* ET *b*

La séparation, par cristallisation fractionnée des oxalates neutres du mélange des isomères dans l'alcool à 75°, est extrêmement pénible. Après un très grand nombre de cristallisations, nous sommes parvenu à isoler les deux substances suivantes : $[\alpha]_{546} = -12^{\circ}6$ et $[\alpha]_{546} = +8^{\circ}9$, ne représentant pas les sels de chacune des bases actives sous une forme pure.

Cristallisation fractionnée des tartrates acides. — Le tartrate acide *d* de la base, résultant de l'action de l'ammoniac sur le 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexane isomère *b*, insoluble dans l'alcool absolu, précipite lorsqu'on mélange deux solutions alcooliques d'acide tartrique *d* et d'amine en quantités équimoléculaires (54). Une solution chaude dans l'alcool à 80° abandonne par refroidissement lent un dépôt floconneux qui, recristallisé à deux reprises dans l'alcool à 65°, fournit de fines aiguilles soyeuses associées en rosette, représentant, comme nous le verrons plus loin, le tartrate acide *d* de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *d* isomère *b*, cristallisant avec une molécule d'eau.

Dosage OH₂. — Subst. crist., 0,5623 g. ; OH₂, 0,0328 g. — Théorie pour 1 OH₂, 0,322 g.

Détermination de l'acidité. — Subst. dess., 0,205 g. ; HONa n/10 (phtaléine), 7,35 cc. — Trouvé : 0,205 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst. dess., 0,350 ; $v = 12$; $l = 2$; $\alpha_{589} = -1,40$; $\alpha_{546} = -1,59$. — Trouvé : $[\alpha]_{589} = -24^{\circ}0$; $\alpha_{546} = -27^{\circ}2$.

La solution hydro-alcoolique, séparée de ce premier dépôt, est distillée, puis le résidu est repris par l'alcool à 85° bouillant. On obtient une substance qui, recristallisée à plusieurs reprises dans l'alcool à 85°, conduit au tartrate acide *d* de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *d* isomère *a*, fines aiguilles F. 124-125° ; $\alpha_{589} = +25^{\circ}20$; $\alpha_{546} = +30^{\circ}00$ (Subst., 0,500 ; $v = 12$; $l = 2$; $\alpha_{589} = +2,10$; $\alpha_{546} = +2,50$) identique en tous points au tartrate acide *d* de base *d* issu du dédoublement du 1. mé-

(54) Le mélange des bases a la même alcalinité que le 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 isomère *a*. (Voir p. 124).

thyl 3. aminocyclohexanol. 4 *isomère a* racémique (55). De plus, le 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *d isomère a*, extrait de ce sel ou provenant de la base racémique, possède exactement les mêmes caractères physiques et les mêmes constantes optiques.

4. — 1. MÉTHYL 3. AMINOCYCLOHEXANOL. 4 ACTIF, *isomère b*

Le tartrate acide *d* de 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *d isomère b* : $[\alpha]_{589} = -24^{\circ}0$, en solution aqueuse, est traité par un excès de soude non carbonatée ; l'amine insoluble est extraite à l'aide du benzène. Ce solvant, séché puis distillé, abandonne un résidu solide que l'on fait cristalliser dans un mélange à parties égales d'éther et de benzène.

Le 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 *d isomère b* est un solide cristallisé en fines aiguilles d'aspect cotonneux F. 118-119°, soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et le benzène, peu soluble dans l'éther.

Microdosage C — H. — Subst., 5,645 mg.

CO₂ = 13,400 mg. ; trouvé : C %, 64,70. — Théorie : C %, 65,11.

OH₂ = 5,880 mg. ; trouvé : H %, 11,56. — Théorie : C %, 11,63.

Microdosage N (DUMAS). — Subst., 3,080 mg.; v (azote) = 0,293 cc.; t = 25°; Ho — ϕ = 749 mm. — Trouvé : N %, 10,45. — Théorie : N %, 10,85.

Détermination de l'alcalinité. — Subst., 0,147 g. ; SO₄H₂ n/10 (hélianthine), 11,3 cc. — Trouvé : 0,146 g.

Détermination du poids moléculaire par cryoscopie. — Subst., 0,8534 g. ; OH₂ = 20 g.; Δ = 0,64. — Trouvé : M = 121. — Théorie : M = 129.

Pouvoirs rotatoires et dispersion. — Ceux-ci ont été déterminés sur des solutions aqueuse et alcoolique de la base.

1° Mesures dans l'eau. — Subst., 0,500 ; v = 12 ; l = 2.

$\alpha_{589} = -4^{\circ}13$	$[\alpha]_{589} = -49^{\circ}6$
$\alpha_{579} = -4^{\circ}34$	$[\alpha]_{579} = -52^{\circ}1$
$\alpha_{546} = -4^{\circ}87$	$[\alpha]_{546} = -58^{\circ}4$
$\alpha_{436} = -7^{\circ}90$	$[\alpha]_{436} = -94^{\circ}8$
d'où : $\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,122$	$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,622$

(55) Voir p. 117 : Dédoublément du 1. méthyl. 3. aminocyclohexanol. 4 *isomère a*.

2° Mesures dans l'éthanol. — Subst., 0,507 ; $v = 12$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = -4^{\circ}56$	$[\alpha]_{589} = -53^{\circ}9$
$\alpha_{579} = -4^{\circ}68$	$[\alpha]_{579} = -55^{\circ}4$
$\alpha_{546} = -5^{\circ}27$	$[\alpha]_{546} = -62^{\circ}4$
$\alpha_{436} = -8^{\circ}60$	$[\alpha]_{436} = -101^{\circ}8$
d'où : $\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,126$	$\frac{[\alpha]_{436}}{[\alpha]_{546}} = 1,633$

Chlorhydrate : $C^7H^{15}ON$, ClH . — Obtenu en milieu étheré anhydre, ce sel constitue une poudre blanche F. 215-217°, très soluble dans l'eau.

Dosage ClH (VOHLARD). — Subst., 0,210 g. ; NO_3Ag n/10 combiné, 12,8 cc. — Trouvé : ClH %, 22,25. — Théorie : ClH %, 22,05.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,166 ; $v = 12$; $l = 2$.

$\alpha_{589} = -1^{\circ}80$	$[\alpha]_{589} = -65^{\circ}1$
$\alpha_{579} = -1^{\circ}92$	$[\alpha]_{579} = -69^{\circ}4$
$\alpha_{546} = -2^{\circ}15$	$[\alpha]_{546} = -77^{\circ}7$
$\alpha_{436} = -3^{\circ}50$	$[\alpha]_{436} = -126^{\circ}5$

Le pouvoir rotatoire du chlorhydrate est plus élevé que celui de la base car l'ion positif résultant de la dissociation du sel présente une activité plus grande que la molécule du 1 . méthyl 3 . aminocyclohexanol . 4 isomère *b* (56).

Le 1 . méthyl 3 . aminocyclohexanol . 4 isomère *b*, connu seulement par une de ses formes actives, a donc un pouvoir rotatoire spécifique : $\alpha_{589} = -49^{\circ}6$ et un pouvoir rotatoire moléculaire : $[M]_{589} = -63^{\circ}9$.

Ses rapports de dispersion sont voisins de ceux de l'isomère *a*.

Tandis que la fixation d'un radical méthyle sur le cycle, donnant lieu à un aminocyclanol isomère *a*, provoque un fort abaissement du pouvoir rotatoire, on constate que, ce même radical, relié au même carbone, mais dans la seconde position spatiale possible, détermine une forte *exaltation*.

(56) Voir « Dissociation des aminocyclanols », p. 150.

5. RECHERCHES SUR LA CONSTITUTION SPATIALE DE CETTE BASE

Après avoir admis jusqu'ici cette nouvelle base comme étant un isomère dans l'espace du 1 . méthyl 3 . aminocyclohexanol . 4 forme α , nous essayerons maintenant de vérifier cette hypothèse.

Nous avons déjà observé que l'analyse élémentaire, le dosage alcalimétrique de la base, l'acidité de son tartrate, le dosage du chlore de son chlorhydrate et la cryoscopie sont d'accord pour lui attribuer la formule brute $C^7H^{15}ON$.

Afin de déterminer la structure spatiale de ce composé, nous devons donc prouver désormais :

- 1° L'existence d'une chaîne à six atomes de carbone ;
- 2° L'existence de deux fonctions voisines, l'une amine primaire, l'autre alcool secondaire ;
- 3° La position trans relative des radicaux OH et NH^2 ;
- 4° L'identité des places géométriques occupées par les substitutions dans cet amino-alcool et dans le 1 . méthyl 3 . aminocyclohexanol . 4 décrit par KOTZ et MERKEL.

Les deux premières parties de ce problème sont démontrées, avec grande netteté, grâce à la désamination de cet amino-alcool. Quant à la troisième et à la dernière, elles ont pu être établies en se basant sur l'analogie existant entre les amino-alcools et les diols cyclaniques.

1. — *Désamination comparée de la base nouvelle et du 1 . méthyl 3 . aminocyclohexanol . 4 isomère α*

GODCHOT et MOUSSERON (57) ont montré récemment que l'action de l'acide nitreux sur les amino-alcools 1 . 2 des cycles C^6 et C^7 , possédant une fonction amine primaire, conduit, par désamination suivie de régression, à des aldéhydes de cycle immédiatement inférieur. Cette réaction ne s'observe plus lorsque la fonction amine est secondaire ou tertiaire ou lorsque le cycle présente cinq atomes de carbone.

(57) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — C. R. Ac. Sc., t. 198, 1934, p. 2000.

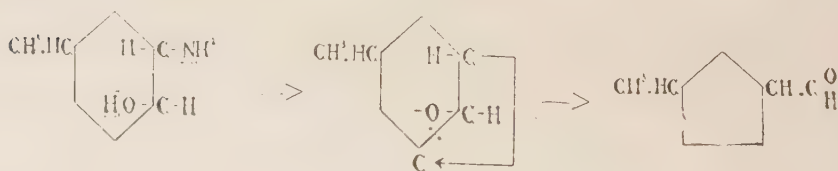
L'oxalate acide de la base F. 118-119°, en solution aqueuse, est soumis à l'action du nitrite de sodium à la température de -5° . Après 6 heures de contact et neutralisation, on isole, par entraînement à la vapeur d'eau, une 1. méthylecyclopentylformaldéhyde .3 active dont on forme la semicarbazone par combinaison avec la semicarbazide, en solution hydro-alcoolique légèrement acétique. Cette semicarbazone, purifiée par cristallisation dans le méthanol, constitue de petites aiguilles F. 131-132° (instantané) $[\alpha]_{589} = -6.1$ (Subst., 0,492 ; $v = 12$; $l = 2$; $\alpha = -0,48$).

Cette réaction permet donc d'affirmer :

- 1° Que l'amino-alcool appartient au cycle C⁶ méthylé.
- 2° Qu'il existe deux fonctions amine et alcool voisines, résultat que confirme, d'ailleurs, la formation d'un complexe par action du sulfate ou de l'oxyde cuivrique.

3° Que la fonction amine est primaire. Cette observation avait pu déjà être faite en tenant compte de l'impossibilité d'obtenir un dérivé nitrosé et, également, en considérant l'ordre de grandeur de la constante de dissociation de la fonction basique.

La 1. méthylecyclopentylformaldéhyde .3 active F. 131-132° ; $[\alpha]_{589} = -6.10$ avait été obtenue précédemment par GODCHOT et MOUSSERON (58) dans la désamination du 1. méthyl 3. aminocyclohexanol .4 droit *isomère a* ; cette réaction, selon ces auteurs, peut être schématisée ainsi :



Ces deux aminocyclanols, donnant lieu, par désamination et régression, à la même aldéhyde (l'isomérisie spatiale étant détruite), doivent présenter une grande analogie de structure ; toutefois, il est nécessaire d'observer que les 1. méthyl 4. aminocyclohexanols .3, comme les 1. méthyl 3. aminocyclohexanols .4 conduisent à la 1. méthylecyclopentylformaldéhyde .3.

(58) M. GODCHOT et M. MOUSSERON - Travail inédit.

2. — *Recherches sur les 1 . méthylcyclohexanediols . 3 . 4 en vue de l'établissement de la structure spatiale du méthylaminocyclohexanol isomère b*

Lorsqu'on soumet à l'action de l'eau le mélange de 1 . méthyl 3 . 4 . époxy-cyclohexanes racémiques riche en l'isomère *b*, on obtient deux 1 . méthylcyclohexanediols . 3 . 4 que l'on parvient à séparer, par cristallisation fractionnée de leurs phényluréthanes dans l'alcool absolu.

L'une de celles-ci, moins soluble, F. 176° (instantané), est absolument identique à celle que GODCHOT et BEDOS (59) ont isolée par action de l'isocyanate de phényle sur le 1 . méthylcyclohexanediol . 3 . 4 trans isomère *a*.

L'autre, retirée des queues de cristallisation, fusible à 182°. inconnue jusqu'ici, représente la phényluréthane de l'autre diol isomère non isolé.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0130 g.; SO₄H₂ n/100, 7,0 cc. — Trouvé: N %, 7,54. — Théorie: N %, 7,61.

La fixation de l'eau sur le 1 . méthyl 3 . 4 . époxy-cyclohexane actif de MARKOWNIKOV avait conduit RICHAUD (60) à une substance active, pouvant être scindée par cristallisation fractionnée du diester sulfate de strychnine en 1 . méthylcyclohexanediol . 3 . 4 actif, identique à celui qui résulte du dédoublement du 1 . méthylcyclohexanediol . 3 . 4 déjà connu (isomère *a*) et en un diol nouveau, de pouvoir rotatoire plus élevé et inverse du précédent, non isolé sous une forme pure (*).

Le diol brut, provenant du mélange des époxydes racémiques ou actifs, ne fournissant pas de combinaison acétonique (61),

(59) M GODCHOT et P. BEDOS. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 175, 1922, p. 1411.

(60) RICHAUD. — Thèse Pharm. Sup., Montpellier, 1934, p. 95.

(*) Suivant la fraction provenant de la distillation du 1 . méthyl 3 . 4 . cyclohexane actif, on obtient des diols de pouvoir rotatoire différent : $[\alpha]_{546} = -1^{\circ}8$; $[\alpha]_{546} = -4^{\circ}7$; ... ne conduisant à aucun dérivé acétonique.

(61) Aucun complexe acétonique ne put être mis en évidence, soit à l'aide de la méthode classique de BOESEKEN, soit en recherchant les variations de pouvoir rotatoire de la solution acétonique du diol actif par addition d'acide chlorhydrique.

ne peut être constitué que par les deux isomères *trans* prévus par la théorie.

A chacun des 1. méthyl 3.4.époxycyclanes (isomère *a* ou isomère *b*) correspond un diol *trans* ; il devient alors nécessaire d'admettre que ces deux époxydes présentent une même structure quant à leur pont oxydique, structure qui est celle aussi des autres époxycyclanes connus (62).

On peut donc admettre que la fixation de l'ammoniac sur chacun de ces époxydes, si voisins par leur configuration spatiale, se réalise d'une manière comparable. Les deux méthylaminocyclohexanols, ainsi formés, présentent tous deux la structure *trans* (63) et sont, de plus, des stéréoisomères.

Or, puisque KOTZ et MERKEL ont établi que l'un d'entre eux (isomère *a*) était un 1. méthyl 3. aminocyclohexanol. 4, nous attribuerons cette même structure au 2. aminocyclanol nouveau.

6. — CONCLUSIONS

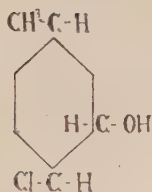
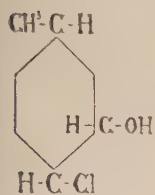
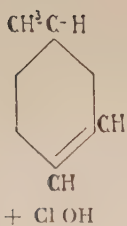
Nous avons donc isolé deux 1. méthyl 3. aminocyclohexanols. 4 actifs isomères, l'un *a* fusible à 27° ($[\alpha]_{589} = + 16^{\circ}7$), l'autre *b* fusible à 118-119° ($[\alpha]_{589} = - 49^{\circ}6$). L'obtention de ce second isomère et l'établissement de sa formule spatiale, nous ont permis de déceler l'existence d'un époxyde inconnu.

La formation simultanée de deux époxydes isomères, soit par oxydation perbenzoïque du 1. méthyl Δ_3 cyclohexène, soit par action de la potasse sur les quatre 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols. 3 est un fait absolument nouveau. Jusqu'à présent, on ne s'était pas préoccupé de cette isométrie géométrique si bien que la plupart des composés, racémiques ou actifs, dérivant de l'époxyde, ne sont, en réalité, que des mélanges de plusieurs corps dans lesquels, cependant, l'un d'entre eux prédomine.

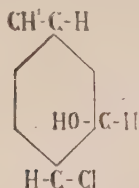
Les réactions nouvelles observées depuis le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène jusqu'aux 1. méthyl 3. aminocyclohexanols. 4 isomères sont résumées dans le tableau ci-après :

(62) Tous les époxycyclanes connus forment des diols *trans*.

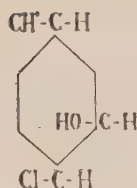
(63) Tous les époxycyclanes connus donnent, par fixation d'ammoniac, des aminocyclanols *trans*. Voir « Structure des aminocyclanols », p. 143.



+ HOK



+ HOK



Isomère
I



+ OH²

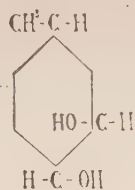
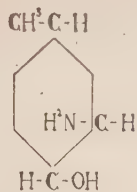
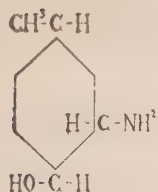
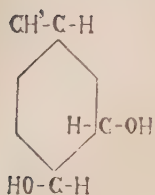
+ NH³



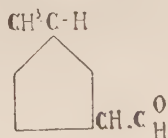
Isomère
II

+ OH²

+ NH³

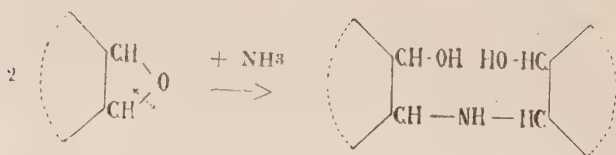


+ NO²H

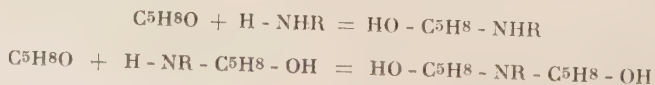


B. === BIS (1.HYDROXY 2.CYCLANYL) AMINES

L'action de l'ammoniac ou des amines primaires sur les époxydes ne se limite pas à la formation de 2 . aminocyclanols mais, à côté de ceux-ci, prennent naissance des composés dicyclaniques par addition d'une molécule d'ammoniac à deux molécules d'époxyde :



Cette fixation se réalise soit directement, soit en deux temps avec formation intermédiaire d'un 2 . aminocyclanol ; par exemple :



STÉRÉOMÉRIE. Si l'on examine attentivement la formule spatiale de ces bases, on ne tarde pas à remarquer que deux édifices moléculaires peuvent être attribués à chacun de ces composés. L'un d'entre eux présente une symétrie planaire, l'autre conserve l'asymétrie que lui confèrent ses quatre carbones (64). On peut considérer que le premier de ces deux isomères résulte de la liaison de deux radicaux hydroxycyclanyles différemment orientés dans l'espace et symétriques, *Rd* et *Rl*, à un groupe

(64) Se reporter aux formules spatiales, p. 148.

iminogène, tandis que le second dérive de l'association, au groupe azoté, de deux radicaux optiquement identiques.

Les deux bases théoriques isomères sont alors :

1° *Rd - NH - Rl et Rl - NH - Rd* qui sont identiques : *base inactive*.

2° *Rd - NH - Rd et Rl - NH - Rl* qui sont deux inverses optiques dont l'union constitue la base racémique.

L'étude approfondie de cette isomérisie ayant été réalisée sur les bis (1 . hydroxy 2 . cyclohexyl) amines, ces résultats seront exposés tout d'abord.

BIS (1 . HYDROXY 2 . CYCLOHEXYL) AMINES



En faisant réagir un excès de 1 . 2 . époxycyclohexane sur une solution alcoolique d'ammoniac, BRUNEL (65) isole, par leur différence de solubilité, deux bis (1 . hydroxy 2 . cyclohexyl) amines, mais n'insiste pas sur la nature de leur isomérisie :

Isomère F. 153°. — Peu soluble dans l'alcool, insoluble dans le benzène ; chlorhydrate F. 264° ; nitrosamine F. 148°.

Isomère F. 114°. — Très soluble dans l'alcool, soluble dans le benzène bouillant ; chlorhydrate F. 192° ; nitrosamine F. 171°.

ÉTUDE STÉRÉOCHIMIQUE DE CES BASES

1° ESSAIS DE DÉDOUBLEMENT

Si l'hypothèse émise sur l'isomérisie de ces amines secondaires est exacte, l'une est *dédoublable* tandis que l'autre, *inactive* par nature, ne peut être scindée.

(65) BRUNEL. — *Bull. Soc. Chim.* (3,) t. 29, 1903, p. 887.

Tartrates acides *d*

1° *Isomère F. 153°*. — Deux solutions alcooliques anhydres, renfermant des proportions équimoléculaires d'acide tartrique *d* et de base, sont mélangées, puis concentrées à siccité. Le résidu, séché dans le vide, est dissous dans un mélange chaud d'acétate d'éthyle (9 parties) et de méthanol (1 partie). Par refroidissement, on isole difficilement le tartrate acide : aiguilles réunies en houppes F. 103-101°, indédoubleable par cristallisation fractionnée.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,190 g; HONa n/10 (phtaléine), 5,2 cc. — Trouvé: 0,189 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,501; $v = 15$; $l = 2$;
 $\alpha_{579} = + 0,68$; $\alpha_{546} = + 0,80$. —
 Trouvés : $[\alpha]_{579} = + 10^{\circ}2$; $[\alpha]_{546} = + 12^{\circ}0$.

2° *Isomère F. 114°*. — Ce sel, préparé comme le précédent, cristallise en petits prismes associés en rosette F. 98-99°.

Détermination de l'acidité. — Subst., 0,245 g.; HONa n/10 (phtaléine), 6,7 cc. — Trouvé: 0,243 g.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,427; $v = 12$; $l = 2$;
 $\alpha_{579} = + 0,68$; $\alpha_{546} = + 0,78$. — Trouvés : $[\alpha]_{579} = + 9^{\circ}5$; $[\alpha]_{546} = + 11^{\circ}0$.

Un fractionnement dans le mélange acétate d'éthyle (9 parties), méthanol (1 partie) n'a pas permis de scinder ce sel. Le tartrate ne recristallise pas dans sa solution alcoolique, acétonique ou benzénique.

Bromocamphosulfonates *d*

1° *Isomère F. 153°*. — On dissout la base dans de l'eau chaude renfermant une quantité équimoléculaire d'acide bromocamphosulfonique *d*. Après concentration, on obtient, par refroidissement, de très belles lamelles polygonales ayant souvent 1 cm² de surface, représentant le sel monohydraté.

Dosage OH₂. — Subst., 1,229 g.; OH₂ perdue (120°), 0,044 g.

Trouvé: OH₂ %, 3,58. — Théorie pour 1 OH₂: OH₂ %, 3,40

Le sel anhydre fond à 142-143° et présente les pouvoirs rotatoires suivants : $[\alpha]_{579} = + 52^{\circ} 8$; $[\alpha]_{546} = + 61^{\circ} 9$ (Subst., 0,420 ; $v = 13$; $l = 2$; $\alpha_{579} = + 3,41$; $\alpha_{546} = + 4,00$).

Aucun dédoublement ne put être perçu dans l'eau, l'alcool, l'acétone ou l'acétate d'éthyle.

2° *Isomère F. 114°*. — Ce sel, plus soluble dans l'eau que le précédent, constitue de petites lamelles très enchevêtrées. Il cristallise également avec une molécule d'eau.

Dosage OH². — Subst., 1,000 g. ; OH² perdue (120°), 0,035 g.

Trouvé : OH² %, 3,50. — Théorie pour 1 OH² : OH² %, 3,40.

Anhydre, il constitue une poudre F. 201° dont l'activité optique est : $\alpha_{579} = + 53^{\circ} 3$; $\alpha_{546} = + 62^{\circ} 3$ (Subst., 0,516 ; $v = 13$; $l = 2$; $\alpha_{579} = + 4,23$; $\alpha_{546} = + 4,95$).

Des essais de dédoublement ont été vainement tentés dans l'acétone (lamelles en rosette), l'acétone-alcool et l'acétate d'éthyle (prismes).

D'autres acides actifs, tel l'acide camphorique *d*, n'ont fourni que des combinaisons incristallisables.

Le dédoublement des amines secondaires est donc d'autant plus difficile que le poids du radical substitué à l'azote du 2. aminocyclohexanol est plus grand.

2° ACTION DU 2. AMINOCYCLOHEXANOL ACTIF SUR L'ÉPOXYCYCLOHEXANE

Nous avons montré que le 2. aminocyclohexanol s'unit au 1.2. époxycyclohexane en donnant les bis (1. hydroxy 2. cyclohexyl) amines isomères. Dans cette réaction (66), on peut admettre que les molécules actives des deux corps en présence s'unissent séparément :

(66) Si au lieu de supposer que l'époxyde est racémique (forme trans), on admet qu'il est inactif (forme cis), on peut établir un raisonnement analogue. la molécule d'époxyde *i* rompant son chaînon oxydique en donnant un radical 1. hydroxycyclohexyle, 2. actif,



Mais, si on ne fait agir que le 2 . aminocyclohexanol *d* sur l'époxyde, on conçoit que l'on obtiendra un mélange de l'isomère inactif et de l'un des énantiomorphes de la base racémique. La séparation des deux constituants permettra, simultanément, de déterminer, avec certitude, la base de BRUNEL qui doit être considérée comme inactive et d'isoler l'un des antipodes de la base racémique.

Pendant 4 heures, on maintient à 110°, dans un autoclave, une solution de 10 g. de 2 . aminocyclohexanol *d* et de 20 g. de 1.2.époxy cyclohexane dans 80 cc. d'alcool à 95°. On opère ensuite la séparation des bases par cristallisations successives dans le benzène et l'alcool ; on obtient définitivement :

1° L'isomère *F*. 153° dépourvu rigoureusement de pouvoir rotatoire, identique au composé de BRUNEL *F*. 153°.

2° Une base active *F*. 115°, cristallisée en belles et fines aiguilles comme l'amine de BRUNEL *F*. 114°.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,910; $v = 12$ (éthanol); $l = 2$.

$$\begin{array}{ll}
 \alpha_{579} = + 2^{\circ}95 & [\alpha]_{579} = + 19^{\circ}4 \\
 \alpha_{546} = + 3^{\circ}35 & [\alpha]_{546} = + 22^{\circ}1
 \end{array}$$

La dispersion est :

$$\frac{[\alpha]_{546}}{[\alpha]_{579}} = 1,138$$

De la même manière, faisant agir le 2 . aminocyclohexanol *l* sur le 1 . 2 époxy cyclohexane, nous avons isolé :

1° L'isomère *F*. 153° inactif ;

2° Une base active *F*. 115°, identique à son antipode droit.

Détermination du pouvoir rotatoire. — Subst., 0,910; $v = 12$ (éthanol); $l = 2$.

$$\begin{array}{ll}
 \alpha_{579} = - 2^{\circ}91 & \alpha_{579} = - 19^{\circ}2 \\
 \alpha_{546} = - 3^{\circ}32 & [\alpha]_{546} = - 21^{\circ}8
 \end{array}$$

$$\text{d'où : } \frac{[\alpha]_{546}}{\alpha_{579}} = 1,140$$

Les deux bases actives, douées de pouvoirs rotatoires opposés et voisins, ne sont donc pas vraisemblablement racémisées.

Si on compare ce pouvoir rotatoire à celui du 2 . cyclohexylaminocyclohexanol $[\alpha]_{579} = \pm 73^{\circ} 4$ (éthanol) , on constate que la création de la seconde fonction alcool entraîne un abaissement considérable du pouvoir rotatoire.



En résumé, les deux bis (1 . hydroxy 2 . cyclohexyl) amines de BRUNEL constituent l'une, l'isomère inactif F. 153°, l'autre, le racémique F. 111° dont les énantiomorphes F. 115° présentent une activité optique : $[\alpha]_{579} = \pm 19^{\circ} 3$.

BIS (1 . HYDROXY 2 . CYCLOPENTYL) AMINES



Nous allons montrer qu'il existe également *deux* bis (1 . hydroxy 2 . cyclopentyl) amines racémique et inactive, la base décrite par GODCHOT et MOUSSERON (67) [liquide Eb₁₃ = 190-195° ; nitrosamine F. 195-196° devant constituer, en réalité, un mélange des deux isomères théoriques.

PRÉPARATION. — Dans un autoclave, on maintient à 120° pendant 5 heures 60 g. de 1 . 2 époxycyclopentane et 120 cc. d'une solution alcoolique saturée d'ammoniac. Après fractionnement, par distillation sous pression réduite, on obtient le mélange de bases *d.l* et *i* : masse cristalline F. 45°.

SÉPARATION. — Une solution de cette substance dans le mélange acétate d'éthyle (6 parties), acétone (1 partie) abandonne des prismes adhérant fortement aux parois qui, recristallisés dans ce solvant, fondent à 128-129° (instantané) ; la liqueur est ensuite évaporée et l'amine est redistillée dans le vide. Sa solution dans le toluène anhydre laisse déposer alors lentement

(67) M. GODCHOT et M. MOUSSERON, — C. R. Ac. Sc., t. 194, 1932, p. 2061.

de très petites lamelles fusibles, après recristallisation, à 55-56° (instantané).

Bis (1 . hydroxy 2 . cyclopentyl) amine F. 128-129°. — Composé insoluble dans l'eau, le benzène, peu soluble dans l'acétate d'éthyle, assez soluble dans l'alcool.

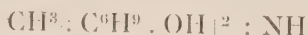
Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0250 g.; SO^+H_2 n/100, 14,0 cc. — Trouvé: N %, 7,84. — Théorie: N %, 7,56.

Bis (1 . hydroxy 2 . cyclopentyl) amine F. 55-56°. — Base insoluble dans l'eau, peu soluble dans le benzène et le toluène, très soluble dans l'alcool, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Cette base est beaucoup plus abondante que la précédente.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0220 g.; SO^+H_2 n/100, 12,2 cc. — Trouvé: N %, 7,72. — Théorie: N %, 7,56.

BIS (1 . METHYL 4 . HYDROXY 3 . CYCLOHEXYL)

AMINES ISOMERES A



On chauffe 3 heures à 120° sous pression, un mélange de 50 g. de 1 . méthyl 3 . 4 . époxycyclohexane *isomère a* et de 100 cc. d'alcool saturé d'ammoniac. Par distillation fractionnée, on isole le mélange des deux bases secondaires.

SÉPARATION. — Cristallisation fractionnée des bases. — La solution alcoolique du mélange abandonne par cristallisation lente de petites lamelles losangiques qui, après recristallisation, fondent à 173°.

Dosage N. — Subst., 0,0280 g.; SO^+H_2 n/100, 11,4 cc. — Trouvé: N %, 5,70. — Théorie: N %, 5,80.

Le résidu, provenant de l'évaporation de l'alcool, repris par divers solvants, ne put fournir d'autres cristaux. On obtient donc la seconde base sous une forme vitreuse et souillée de son isomère.

Dosage N. — Subst., 0,0300 g.; SO^+H_2 n/100, 12,3 cc. — Trouvé: N %, 5,74. — Théorie: N %, 5,80.

Cristallisation fractionnée des nitrosamines. — L'action du nitrite de sodium sur le chlorhydrate du mélange des bases conduit à un dérivé nitrosé. Par cristallisation fractionnée, on sépare des prismes incolores F. 178-179°, puis de grandes plaques, très solubles dans l'alcool F. 137-138° (instantané).

Dosage N du composé F. 178-179°. — Subst., 0,0200 g.; SO^4H^2 n/100, 14,7 cc. — Trouvé: N %, 10,29. — Théorie: N %, 10,37.

Dosage N du composé F. 137-138°. — Subst., 0,0210 g.; SO^4H^2 n/100, 15,5 cc. — Trouvé: N %, 10,33. — Théorie: N %, 10,37.

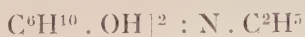
Les quantités de dérivés nitrosés étant trop réduites, il n'a pas été possible de régénérer les bases. Cependant, afin de faire correspondre les amino-alcools et les nitrosamines, le dérivé nitrosé de l'isomère F. 173° a été préparé ; il est fusible à 178-179° et est identique à celui isolé au cours du fractionnement.

Les deux bases stéréoisomères sont les suivantes :

Bis (1 . méthyl 4 . hydroxy 3 . cyclohexyl) amine F. 173° ; dérivé nitrosé F. 178-179°.

Bis (1 . méthyl 4 . hydroxy 3 . cyclohexyl) amine non isolée ; dérivé nitrosé F. 137-138°.

BIS (1 . HYDROXY 2 . CYCLOHEXYL) ETHYLAMINES



Le chauffage à 130° pendant 8 heures de deux molécules de 1 . 2 . époxycyclohexane et d'une molécule d'éthylamine en solution alcoolique concentrée a conduit BRUNEL (68) à une bis (1 . hydroxy 2 . cyclohexyl) éthylamine cristallisée en paillettes incolores F. 114° ; chlorhydrate F. 162-163°.

Si on opère, avec beaucoup de soin, une cristallisation fractionnée de l'amine tertiaire brute, dans l'acétate d'éthyle, on isole une petite quantité d'une nouvelle base dont on remonte le

(68) BRUNEL. — Thèse Sciences, Paris, 1905.

point de fusion à 148° par recristallisations successives dans un mélange d'éther de pétrole et de benzène.

Dosage N (MICROKJELDAHL). — Subst., 0,0260 g.; SO⁴H² n/100, 11,0 cc. — Trouvé: N %, 5,81. — Théorie: N %, 5,92.

Cette base constitue le second isomère prévu par la théorie.

*
**

Il existe toujours deux bis (1 . hydroxy 2 . cyclanyl) amines isomères, indépendamment de la longueur de la chaîne cyclique, des radicaux monovalents qu'elle supporte et de la substitution, à l'hydrogène de la fonction amine, d'un groupe hydrocarboné. De plus, ces deux composés constituent les isomères *d.l* et *i* prévus par la théorie.

Ces amines ne prennent pas naissance dans les mêmes proportions et la plus abondante est toujours l'isomère à la fois le plus fusible et le plus soluble. On peut donc penser que ce dernier représente l'isomère *d.l* (comme il a été prouvé dans le cas des bis (1 . hydroxy 2 . cyclohexyl) amines) tandis que l'autre est le composé *i*.

CHAPITRE II

STRUCTURE DES 2. AMINOCYCLANOLS

KUHN et EBEL (69) ayant démontré, d'une façon définitive, que l'ouverture du pont oxydique d'un époxyde pouvait être accompagnée d'une inversion de WALDEN, quelquefois totale, il semble impossible de lier la structure des 2. aminocyclanols à la forme spatiale des époxycyclanes dont ils dérivent.

Cependant, il a été prouvé que la fixation de l'acide chlorhydrique sur le 1.2. époxycyclohexane conduit au 2. chlorocyclohexanol *trans* (70) et que celle de l'eau sur les cyclanes-époxydes entraîne la formation de cyclanediols 1.2 *trans* (71). Par analogie, on peut émettre l'hypothèse que la rupture du chaînon triatomique se réalisera d'une manière identique sous l'influence de l'ammoniac $H^2N - H$, de l'eau $HO - H$ ou de l'acide chlorhydrique $Cl - H$.

En effet, jusqu'ici, plusieurs faits sont en faveur de la structure *trans* des 2. aminocyclanols.

Ainsi, récemment, GODCHOT et MOUSSERON (72), diazotant la

(69) KUHN et EBEL. — *D. Ch. G.*, t. 58, 1925, p. 919.

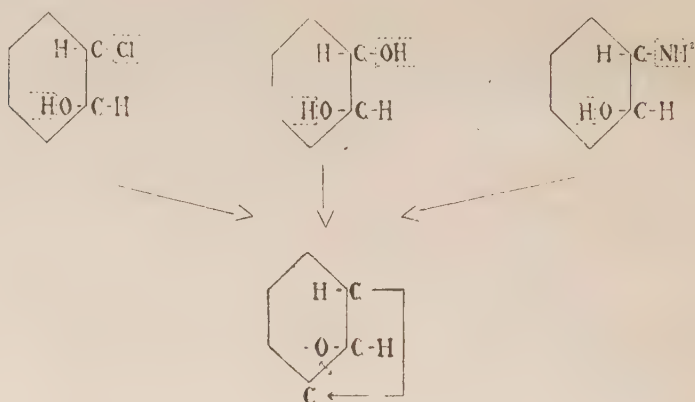
(70) BARTLETT. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 57, 1935, p. 224.

(71) VAN LOON. — Thèse Delft, 1919.

DERX. — *R. Tr. Ch. Pays-Bas* (4), t. 41, 1922, p. 318.

(72) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 198, 1934, p. 2000.

fonction amine du 2 . aminocyclopentanol, ont obtenu le cyclopentanediol *trans*. Ces mêmes auteurs ont montré également que l'action de l'acide nitreux sur les aminocyclanols des cycles C⁶ et C⁷ provoquait une désamination accompagnée d'une régression, absolument comparable à la *trans-élimination* de l'acide chlorhydrique des 2 . chlorocyclanols *trans* (73) et de l'eau des cyclanediols 1 . 2 *trans* (74) :



D'autre part, l'étude des complexes cupriques des 2 . aminocyclanols semble fournir une nouvelle preuve en faveur de l'hypothèse *trans*.

COMPLEXES CUPRIQUES DE 2 . AMINOCYCLANOLS

GODCHOT et MOUSSERON (75) ont montré que le 2 . aminocyclohexanol était susceptible de se combiner à l'oxyde cuprique en donnant un complexe et nous en avons observé la formation avec la plupart des 2 . aminocyclanols.

(73) M. GODCHOT, M. MOUSSERON et R. GRANGER. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 200, 1935, p. 748.

(74) TIFFENEAU et Mlle TCHOUBAR. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 198, 1934, p. 1624.

(75) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 53, 1933, p. 25.

Le cuivre ne précipite pas, de la solution aqueuse de ces composés, par l'hydroxyde de sodium, le carbonate neutre de sodium et le ferrocyanure de potassium ; par contre, l'hydrogène sulfuré l'insolubilise sous forme de sulfure et les réducteurs (glucose) à l'état d'oxyde cuivreux.

Ces complexes ne sont stables qu'en milieu neutre ou alcalin car les acides les décomposent avec formation des sels de l'amine et de cuivre.

Pour obtenir les complexes cupriques, on agite une solution aqueuse ou hydro-alcoolique, d'amino-alcool avec un excès d'oxyde cuivrique récemment préparé. Après concentration par évaporation à froid dans le vide, on isole de petits cristaux hydratés violets qui, après dessiccation, fournissent une poudre bleu-verdâtre. Ces substances sont très solubles dans l'alcool et assez solubles dans l'eau.

DOSAGE DU CUIVRE. — Ce dosage est facilement réalisé en calcinant le complexe anhydre à basse température, puis en pesant l'oxyde cuivrique résiduel.

Cependant, on peut, sans isoler le complexe, déterminer la proportion de cuivre qu'il renferme. Il suffit, en effet, de verser dans la solution aqueuse contenant une quantité connue d'aminocyclanol, légèrement alcalinisée par la soude, une solution titrée de sulfate cuivrique jusqu'à l'apparition d'un précipité d'hydroxyde. Ce procédé rend de grands services lorsque le complexe, trop soluble, est difficile à extraire.

Lorsque la base est insoluble dans l'eau, on opère différemment. On prépare une solution de l'amino-alcool à 5 % dans l'eau légèrement sulfurique ; à 2 cc. de cette liqueur, on ajoute une certaine quantité de solution titrée de cuivre, puis de la soude jusqu'à neutralité. La présence d'un précipité indique un excès de cuivre. On détermine ainsi par une série de mesures la quantité de cuivre dissimulé.

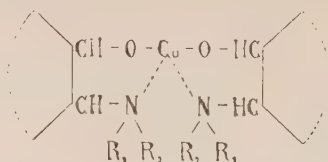
Les résultats obtenus sont les suivants :

2. *aminocyclohexanol*. — Subst., 0,386 g.; O Cu, 0,082 g.
Trouvé: Cu %, 21,2. — Théorie pour 1/2 Cu: Cu %, 21,78.

2. *aminocycloheptanol*. — Subst., 0,270 g.; O Cu, 0,070 g.
Trouvé: Cu %, 20,5. — Théorie pour 1/2 Cu: Cu %, 19,75.

1. *méthyl 3. aminocyclohexanol . 4.* — Subst., 0,270 g.; OCu, 0,066 g. —
Trouvé: Cu %, 19,2. — Théorie pour 1/2 Cu: Cu %, 19,75.
2. *méthylaminocyclohexanol.* — Subst., 0,262 g.; O Cu 0,062 g. —
Trouvé: Cu %, 19,1. — Théorie pour 1/2 Cu: Cu %, 19,75.
1. *méthyl 3. méthylaminocyclohexanol . 4.* — Subst., 0,280 g.; O Cu, 0,060 g. —
Trouvé: Cu %, 17,15. — Théorie pour 1/2 Cu: Cu %, 18,15.
2. *butylaminocyclohexanol.* — Subst., 0,160 g.; SO₄Cu à 1 %, 2,9 cc. —
Trouvé: Cu %, 15,3. — Théorie pour 1/2 Cu: Cu %, 15,63.
2. *diéthylaminocyclohexanol.* — Subst., 0,327 g.; O Cu, 0,076 g. —
Trouvé: Cu %, 18,5. — Théorie pour 1/2 Cu: Cu %, 18,15.

Tous ces complexes renfermant un atome de cuivre pour deux molécules de 2. aminocyclohexanol, on peut généraliser la formule que GODCHOT et MOUSSERON (76) ont assigné au complexe du 2. aminocyclohexanol



R₁ et R₂ étant soit des atomes d'hydrogène, soit des radicaux aliphatiques monovalents.

DOSAGE DE L'EAU :

2. *aminocyclohexanol d.l.* — Subst. crist., 0,443 g.; OH₂, 0,045 g. —
Trouvé: OH₂ %, 10,2. — Théorie pour 2 OH₂: OH₂ %, 10,9.
2. *aminocyclohexanol d.* — Subst. crist., 1,250 g.; OH₂, 0,098 g. —
Trouvé: OH₂ %, 7,8. — Théorie pour 1,5 OH₂: OH₂ %, 8,4.
2. *méthylaminocyclohexanol d.l.* — Subst. crist., 0,3504 g.; OH₂, 0,054 g. —
Trouvé: OH₂ %, 15,4. — Théorie pour 3 OH₂: OH₂ %, 14,4.
2. *méthylaminocyclohexanol d.* — Subst. crist., 0,262 g.; OH₂, 0,038 g. —
Trouvé: OH₂ %, 12,6. — Théorie pour 2,5 OH₂: OH₂ %, 12,3.
1. *méthyl 3. méthylaminocyclohexanol . 4 d.l.* — Subst. crist., 0,280 g.; OH₂, 0,020 g. —
Trouvé: OH₂ %, 6,7. — Théorie pour 1,5 OH₂: OH₂ %, 7,2.
2. *diéthylaminocyclohexanol d.l.* — Subst. crist., 0,378 g.; OH₂, 0,051 g. —
Trouvé: CH₂ %, 13,5. — Théorie pour 3 OH₂: OH₂ %, 13,5.

(76) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — *Bull. Soc. Chim.* (4), t. 53, 1933, p. 25.

Les complexes cuivriques des 2 aminocyclanols cristallisés sont toujours hydratés. Le nombre de molécules d'eau de cristallisation varie d'un composé à un autre et, aussi, pour le même amino-alcool, du racémique à l'énantiomorphe.

Cependant, tous les aminocyclanols ne fournissent pas de complexes cuivriques. C'est ainsi que font exception :

1° Les aminocyclanols substitués à l'azote par des radicaux phényle ou cyclohexyle ;

2° Tous les aminocyclanols dérivant du cycle C^5 (substitués ou non à l'azote).

Nous examinerons successivement ces deux cas :

1° *2. phényl (ou 2. cyclohexyl) aminocyclanol.* — Lorsqu'on substitue des radicaux de plus en plus condensés en carbone à un hydrogène de la fonction amine, la solubilité des complexes augmente, mais leur stabilité semble décroître. Ainsi, les complexes du 2. propylaminocyclohexanol et du 2. butylaminocyclohexanol, en solution aqueuse, sont facilement détruits par agitation avec du chloroforme, qui dissout la base. L'amine et l'oxyde de cuivre paraissent donc faiblement combinés. On peut admettre que, si des substitutions plus lourdes réduisent encore cette stabilité si fragile, l'oxyde de cuivre ne s'unira plus à la molécule organique. Cette stabilité décroissante peut, dans une certaine mesure, être en relation avec l'empêchement stérique provoqué par le radical substitué à l'hydrogène du groupe aminogène.

2° *2. aminocyclanols du cycle C^5 .* — Puisque tous les amino-alcools de ce cycle ne peuvent s'unir à l'oxyde de cuivre, il faut en attribuer la cause au cycle lui-même.

Ainsi que l'ont montré GODCHOT et MOUSSERON (77), il est vraisemblable que l'existence du complexe soit liée étroitement à la position relative de l'hydroxyle et du groupe aminé. D'après la théorie de SACHSE-MOHR, dans les amino-alcools 1.2. du cycle C^6 , en raison du plissement de la molécule, les deux fonctions peuvent devenir voisines, que leurs positions respectives soient

(77) M. GODCHOT et M. MOUSSERON. — Loc. cit.

cis ou soient *trans* ; par contre, dans le cycle C^5 , uniplanaire et indéformable, la proximité des deux groupes ne se retrouve que dans la forme *cis*. Puisque les bases cyclopentaniques ne forment pas de complexes, il est logique d'admettre qu'elles présentent la configuration *trans* et, en vertu de leur obtention analogue, les autres aminocyclanols en C^6 , C^7 , C^8 posséderont cette même structure ; c'est là une nouvelle preuve de la configuration *trans* des 1.2. amino-alcools cyclaniques.

Les schémas ci-contre montrent les positions respectives des fonctions dans les cycles à 5, 6, 7 et 8 atomes de carbone, représentés suivant la configuration « C » ou en « bateau ».

COMPLEXES CUPRIQUES DE BIS (1. HYDROXY 2. CYCLANYL) AMINES

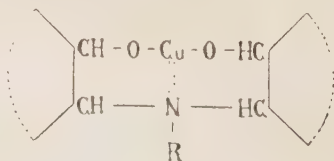
Les bis (1. hydroxy 2. cyclanyl) amines, comme les 2. aminocyclanols, peuvent s'unir à l'oxyde cuivrique en donnant des complexes. Ceux-ci, très solubles dans l'eau, n'ont pas été isolés, mais la détermination du cuivre dissimulé, à l'aide de la technique précédemment décrite (78) a été effectuée assez facilement.

Bis (1. hydroxy 2. cyclohexyl) amine *i.* — Subst., 0,080 g.; $SO+Cu$ 1 %, 2,40 cc. —
Trouvé: Cu %, 23,0. — Théorie pour 1 Cu: Cu %, 23,0.

Bis (1. hydroxy 2. cyclohexyl) amine *d.l.* — Subst., 0,080 g.; $SO+Cu$ 1 %, 2,35 cc.
Trouvé: Cu %, 22,7. — Théorie pour 1 Cu: Cu %, 23,0.

Bis (1. hydroxy 2. cyclohexyl) éthylamine F. 114° . — Subst., 0,080 g.;
 $SO+Cu$ 1 %, 2,00 cc.
Trouvé: Cu %, 20,0. — Théorie pour 1 Cu: Cu %, 20,8.

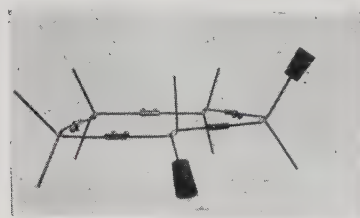
Les complexes de bis (1. hydroxy 2. cyclanyl) amines renfermant un atome de cuivre pour une molécule organique, on leur attribuera la formule générale :



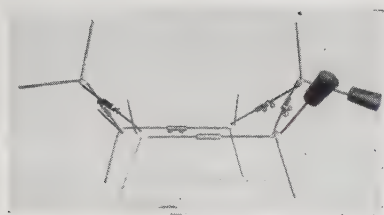
R étant encore soit H, soit un radical monovalent aliphatique.

(78) Voir p. 145.

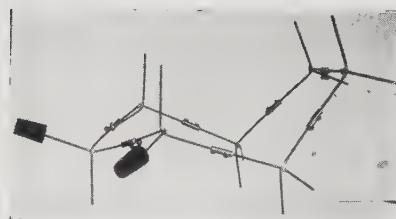
2. AMINOCYCLANOLS TRANS



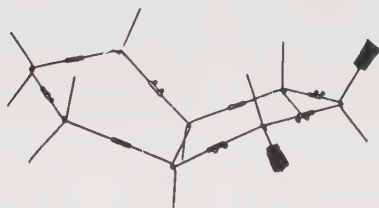
C5



C6

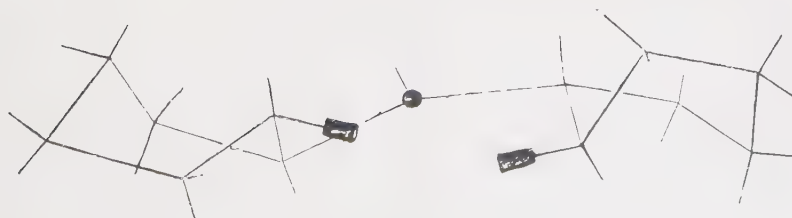
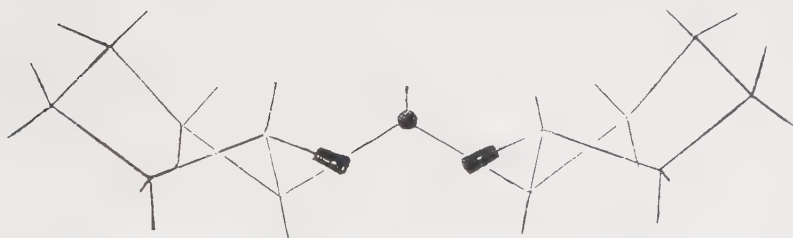


C7



C8

Bis (1. HYDROXY 2. CYCLOHEXYL) AMINES
Isomères inactif par nature et racémique



Seuls, ne donnent pas de complexes, les bis (1 . hydroxy 2 . cyclanyl) amines dérivant du cycle C₅, les groupes hydroxyle et aminogène étant trop éloignés pour permettre l'existence des liaisons partielles.

La formation des complexes se réalise aussi facilement avec les bis (1 . hydroxy 2 . cyclanyl) amines *d.l* qu'avec leurs isomères *i*. Si l'on conçoit aisément que la base *i*, dans laquelle les groupes hydroxyles et la fonction amine sont proches, s'unit à l'oxyde cuivrique, il faut, par contre, admettre, dans l'isomère *d.l.*, la rotation dans l'espace de l'un de ses cycles autour de la liaison qui unit ce cycle à l'azote. Cette rotation provoque un rapprochement considérable des hydroxyles dont la distance devient alors voisine de celle qui sépare les deux fonctions alcool dans le composé inactif. Les figures schématiques ci-contre rendent assez bien compte des positions spatiales relatives des fonctions alcool et amine dans ces bases dicyclaniques.

*
**

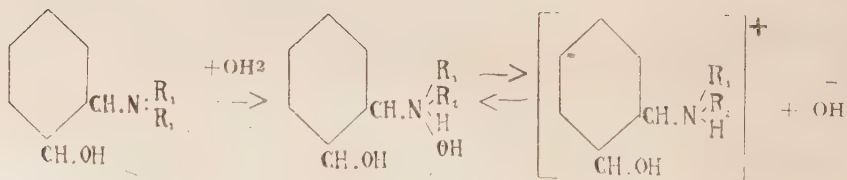
Les amino-alcools cyclaniques, ne pouvant fournir de complexe cuprique que si les radicaux hydroxyle et aminogène sont voisins, la formation des complexes semble être actuellement la manifestation la plus évidente de la structure *trans* des aminocyclanols.

CHAPITRE III

DISSOCIATION DES 2-AMINOCYCLANOLS

Les 2. aminocyclanols sont des bases organiques assez fortes, se combinant facilement aux acides en donnant des sels bien définis.

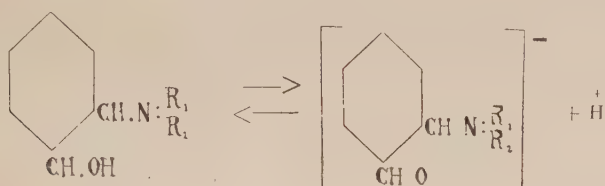
L'alcalinité des solutions aqueuses de ces composés est due à la libération d'ions OH, une molécule d'eau se fixant sur l'azote du groupement aminogène, portant à cinq la valence de l'azote et fournissant ainsi un hydrate d'ammonium :



Lorsque, en solution convenablement diluée, on neutralise une partie de la base par un acide fort, la constante de dissociation de la fonction basique K_b est donnée par la relation suivante :

$$K_1 = \frac{(\text{OH})^+ (\text{R})}{(\text{R-OH})}$$

Ces ions ne seront pas les seuls qui puissent exister dans une solution aqueuse. L'hydrogène de la fonction alcool est susceptible de se libérer du reste de la molécule en donnant un ion négatif et un ion H, selon l'équation d'équilibre :



Si la solution est suffisamment diluée, cet équilibre sera régi par la relation :

$$K_a = \frac{(\text{H}) (\text{R}')}{(\text{R}'\text{-H})}$$

K_a étant la constante de dissociation de la fonction alcool.

Pour déterminer ces constantes, il suffira de connaître R (ou R') qui est la concentration du corps salifié, R - OH (ou R' - H) qui représente la concentration de l'amino-alcool non combiné et de mesurer la concentration en ions OH (ou, ce qui revient au même, en ions H). Cette dernière mesure revient à déterminer le pH de la solution.

La mesure du pH a été obtenue à l'aide de la méthode électrométrique. L'appareil utilisé est constitué par deux demi-éléments, l'un à hydrogène, l'autre au calomel-chlorure de potassium saturé, pouvant être reliés par un pont établi au moyen d'une colonne de solution aqueuse saturée de chlorure de potassium. L'électrode à hydrogène est réalisée par un fil de platine sur lequel on dépose une mince couche de platine spongieux par électrolyse d'une solution de chlorure de platine à 3 %, renfermant 0,025 % d'acétate de plomb. L'hydrogène, provenant d'une bombe, est privé totalement d'oxygène par barbotage à travers une solution de pyrogallate de sodium.

Les demi-éléments à hydrogène, construits selon les indica-

tions de SIMMS (79), sont maintenus à température constante grâce à une circulation continue d'eau provenant d'un thermostat réglé électriquement à 1/100 de degré près.

Les différences de potentiel sont appréciées au moyen d'un potentiomètre LEEDS et NORTHRUP type K et d'un galvanomètre très sensible.

La précision des mesures ainsi effectuées est de l'ordre du dixième de millivolt.

Le pH de la solution examinée, la force électromotrice observée E, la force électromotrice de l'élément au calomel E_c et la température absolue T sont liés par l'équation :

$$pH = \frac{E - E_c}{0,00019832 \cdot T}$$

L'élément au calomel n'étant pas maintenu à température constante, sa force électromotrice E_c , variable entre de larges limites, sera déterminée avant chaque série de mesures. On utilise, dans ce but, une solution d'acide chlorhydrique n/10 dont le pH à 24°5 est 1,093 (80).

Nos recherches ont porté sur la mesure du pH de quelques aminocyclanols en solution aqueuse non neutralisée, puis sur la détermination des constantes de dissociation de la fonction basique et de la fonction alcool. Nous avons obtenu des résultats précis dans l'étude de la fonction amine, mais nous avons dû renoncer à déterminer la constante de dissociation de la fonction alcool, celle-ci ne pouvant être appréciée sans de fortes erreurs.

Enfin, nous avons évalué, par mesures combinées de pH et de pouvoirs rotatoires, la constante de dissociation de la fonction basique du 2. aminocyclohexanol actif. Ces résultats ont été comparés à ceux que nous ont donné les mesures de pH en fonction de la neutralisation de la base.

(79) H.-S. SIMMS. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 45, 1923, p. 2504.

(80) Cette valeur, déterminée par M. PERTZOFF, au cours de recherches effectuées à l'Université de Harvard (U.S.A.), est voisine de celles de H.-A. FALLS et W.-A. MEDGE (*Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 42, 1920, p. 42) et de H.-S. HARNED (*Journ. Physic. Chem.*, t. 30, 1926, p. 433.)

I. -- PH DE QUELQUES AMINOCYCLANOLS EN SOLUTION AQUEUSE

Les amino-alcools cyclaniques ont été isolés sous une forme très pure par double rectification sous pression réduite dans un appareil Pyrex. Les solutions ont été réalisées à l'aide d'eau bidistillée en présence d'acide phosphorique.

A la concentration de 0,15 n et à 24°5, nous avons obtenu les résultats suivants :

	pH
2 . aminocyclopentanol	10,990
2 . aminocyclohexanol	11,230
2 . aminocycloheptanol	10,860
1 . méthyl 3 . aminocyclohexanol . 4 <i>isomère a</i>	11,210
2 . méthyl 2 . aminocyclohexanol	11,150
2 . méthylamino cyclohexanol	11,560
2 . diméthylamino cyclohexanol	11,680

Les pH de ces diverses bases libres sont donc assez voisins.

II. -- CONSTANTES DE DISSOCIATION DE LA FONCTION AMINE DE QUELQUES AMINOCYCLANOLS

Il nous a paru intéressant de mesurer la constante de dissociation de la fonction amine de 2 . aminocyclanols, présentant des groupes aminés différents (primaire, secondaire ou tertiaire), appartenant à des cycles divers (cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane) ou à un même cycle dans lequel un hydrogène est substitué par un radical méthyle (isomères de position, isomères géométriques).

Les solutions de base ont été préparées de manière que la concentration de l'amine soit 0,3 n. A 10 cc. de cette liqueur, mesurés à l'aide d'une burette exactement calibrée, on ajoute 1 à 10 cc. d'une solution 0,3 n d'acide chlorhydrique et une

quantité d'eau nécessaire à l'obtention d'un volume total de 20 cc.

A la formule de HENDERSON, vérifiable seulement pour les solutions diluées, nous avons substitué celle de VAN SLYKE (81) qui est plus rigoureuse :

$$K_b = \frac{(\text{OH}) \left[\gamma_s A - \frac{\gamma_s}{\gamma_A} (\text{H}) + (\text{OH}) \right]}{C - A + (\text{H}) - (\text{OH}) \frac{\gamma_s}{\gamma_A}}$$

A étant la concentration de la base dissociée (donc de l'acide versé),

C étant la concentration de la base totale,

γ_s et γ_A les coefficients d'activité du sel et de l'acide.

Lorsqu'on opère sur des solutions assez alcalines, on peut, sans erreur, négliger (H) devant les autres termes.

Les valeurs de γ_s et de γ_A , variables avec la concentration, sont inconnues et nous les supposons égales à 1.

La formule ainsi simplifiée devient :

$$K_b = \frac{(\text{OH}) (A + (\text{OH}))}{C - A - (\text{OH})} \cdot 8^{1/2}$$

La valeur de K_b ainsi mesurée n'est alors qu'approximative et varie avec la concentration. Elle ne serait, en effet, rigoureusement exacte qu'au voisinage de la concentration 0 ($\gamma_s = \gamma_A = 1$).

Si on détermine la valeur de K_b du 2. *aminocyclohexanol*, à la demi-neutralisation de la base et à 24°8, par exemple, on observe les variations suivantes dans les mesures de la constante de dissociation :

(81) VAN SLYKE. — *Journ. of Biol. Chem.*, t. 52, 1922, p. 525.

(82) On détermine la valeur de (OH) à l'aide de la relation :

$$p \text{ OH} = pK_w - p\text{H}$$

pK_w étant le pH de l'eau.

Concentration	pH	pKb	Kb
0,150	9,645	4,355	$4,45.10^{-5}$
0,075	9,640	4,360	$4,40.10^{-5}$
0,060	9,630	4,360	$4,30.10^{-5}$
0,020	9,620	4,380	$4,20.10^{-5}$
0,015	9,615	4,385	$4,15.10^{-5}$
0,010	9,595	4,405	$4,00.10^{-5}$
0,005	9,570	4,430	$3,75.10^{-5}$
0,0025	9,545	4,455	$3,65.10^{-5}$
0,001	9,480	4,520	$3,20.10^{-5}$

Les valeurs apparentes de K_b décroissent donc régulièrement entre les concentrations 0,150 n et 0,001 n. Pour comparer entre elles les constantes de dissociation de divers 2. aminocyclanols, il sera donc utile d'établir les mesures sur des solutions équimoléculaires.

A) ETUDE DE LA FONCTION AMINE PRIMAIRE

La constante de dissociation K_b du 2. *aminocyclohexanol* a été déterminée à l'aide de mesures de pH réalisées sur des solutions 0,15 n de la base, renfermant des quantités croissantes d'acide chlorhydrique.

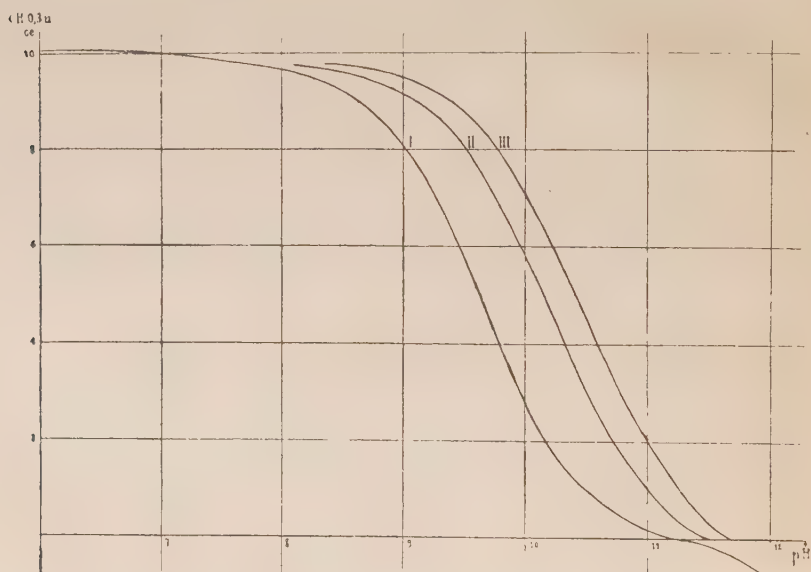
$$C = 0,15; \quad pK_a = 13,998 \text{ (83)}; \quad t = 24^{\circ}5$$

A	pH	Kb	pKb	pKw — pKb
0,015	10,535	$3,90.10^{-5}$	4,410	9,585
0,030	10,195	$3,90.10^{-5}$	4,410	9,590
0,045	9,985	$4,15.10^{-5}$	4,380	9,620
0,060	9,805	$4,30.10^{-5}$	4,370	9,630
0,075	9,640	$4,40.10^{-5}$	4,360	9,640
0,090	9,460	$4,35.10^{-5}$	4,365	9,635
0,105	9,265	$4,30.10^{-5}$	4,370	9,630
0,120	9,035	$4,35.10^{-5}$	4,365	9,635
0,135	8,645	$4,00.10^{-5}$	4,400	9,600

(83) G.-N. LEWIS et M. RANDALL. — Thermodynamics, p. 486, New-York, 1923.

Les valeurs de K_b (ou de $pK_w - pK_b$) étant assez voisines entre elles, la formule de VAN SLYKE semble être applicable.

En exprimant graphiquement les variations du pH du milieu, en fonction de la neutralisation de la base (nombre de cc. d'acide chlorhydrique 0,3 n. ajoutés à 10 cc. de base 0,3 n.), on obtient la courbe de neutralisation du 2. aminocyclohexanol par l'acide chlorhydrique (courbe I). Celle-ci présente, au voisinage de la



demi-neutralisation de la fonction basique, une région dans laquelle de fortes variations dans les quantités d'acide ajoutées, n'entraînent que de faibles différences de pH. Ce sera donc dans cette région que la précision des mesures de K_b sera la plus grande. Ainsi, les valeurs de la constante de dissociation du 2. aminocyclohexanol, déterminées près de leur demi-neutralisation, sont fort voisines.

Pour déterminer les constantes de dissociation de quelques autres aminocyclanols, présentant également une fonction amine primaire, il ne nous a pas semblé nécessaire de pratiquer une série de mesures et nous avons déduit cette constante du pH des solutions des bases à leur demi-neutralisation.

Lorsque la base est en solution 0,15 n., la concentration des ions OH devient négligeable vis-à-vis de A et de C - A et, d'autre part, $\Lambda = C - \Lambda$. La formule de VAN SLYKE, se simplifiant considérablement, devient :

$$K_b = OH$$

A 24°5, les résultats obtenus sont les suivants :

	pH	Kb
2. aminocyclopentanol.	9,295	2,00.10 ⁻⁵
2. aminocycloheptanol.	9,355	2,25.10 ⁻⁵
2. méthyl 2. aminocyclohexanol (84).	9,485	3,10.10 ⁻⁵
1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 isomère a.	9,545	3,55.10 ⁻⁵
	9,535	3,45.10 ⁻⁵ (85)
1. méthyl 3. aminocyclohexanol . 4 isomère b.	9,480	3,05.10 ⁻⁵ (85)

D'après ces mesures, on peut faire les remarques suivantes :

- 1° L'ordre de grandeur des constantes de dissociation des aminocyclanols primaires est le même.
- 2° Les constantes de dissociation des aminocyclohexanols sont voisines et supérieures à celles des bases en C⁵ et en C⁷.
- 3° Les trois amino-alcools dérivant du méthylecyclohexane ont des constantes très rapprochées.

B) ETUDE DE LA FONCTION AMINE SECONDAIRE

Diverses mesures ont été effectuées en vue de tracer la courbe de neutralisation du 2. méthylaminocyclohexanol par l'acide chlorhydrique (courbe II) et de démontrer que la formule de VAN SLYKE s'applique également aux aminocyclanols secondaires :

(84) Isolé par M. MOUSSERON et L. SOUCHE. — Inédit.

(85) Ces deux dernières mesures, qui avaient pour but de comparer les deux 1. méthyl 3. aminocyclohexanols . 4, ont été réalisées à la concentration 0,025 n., n'ayant à notre disposition qu'une quantité réduite de l'isomère b.

$$C = 0,15 \text{ n} ; t = 24^{\circ}5$$

A	pH	Kb	pKb	pKw — pKb
0,015	11,020	$12,55 \cdot 10^{-5}$	3,900	10,100
0,045	10,510	$14,10 \cdot 10^{-5}$	3,850	10,150
0,075	10,155	$14,40 \cdot 10^{-5}$	3,845	10,155
0,105	9,790	$14,35 \cdot 10^{-5}$	3,845	10,155
0,135	9,110	$11,70 \cdot 10^{-5}$	3,930	10,070

La constante de dissociation du 2. méthylaminocyclohexanol est donc notablement supérieure à celles des amines primaires.

C) ETUDE DE LA FONCTION AMINE TERTIAIRE

Les quelques mesures suivantes prouvent que le 2. *diméthylaminocyclohexanol* possède une courbe de neutralisation analogue à celles des bases primaires et secondaires précédentes (courbe III). Les valeurs de K_b sont sensiblement les mêmes, quelle que soit la quantité d'acide chlorhydrique ajoutée :

$$C = 0,15 \text{ n} ; t = 24^{\circ}5$$

A	pH	Kb	pKb	pKw — pKb
0,015	11,260	$23,10 \cdot 10^{-5}$	3,645	10,355
0,045	10,780	$26,55 \cdot 10^{-5}$	3,575	10,425
0,075	10,420	$26,70 \cdot 10^{-5}$	3,575	10,425
0,105	10,050	$26,35 \cdot 10^{-5}$	3,580	10,420
0,135	9,415	$23,50 \cdot 10^{-5}$	3,630	10,370

La constante de dissociation de la fonction basique des 2. aminocyclohexanols est donc plus élevée pour les bases ter-

tiaires que pour les bases secondaires et également plus forte dans les bases secondaires que dans les bases primaires.

Les aminocyclanols semblent donc se rapprocher des amines acyliques et s'éloigner des composés aromatiques dans lesquels la basicité de la fonction amine diminue de la base primaire à la base tertiaire.

III. — CONSTANCE DE DISSOCIATION DU 2. AMINOCYCLOHEXANOL ACTIF COMPARAISON AVEC LA BASE RACEMIQUE

Si l'on possède un composé doué de pouvoir rotatoire, on peut déterminer ses constantes de dissociation par un procédé optique. Mlle LIQUIER (86) a montré que, dans certains cas, celui de la nicotine par exemple, les constantes peuvent être mesurées ainsi avec grande précision.

Nous avons étudié comparativement la méthode précédemment décrite (mesures de pH et de volumes d'acide titré) et la méthode optique (mesures de pH et de pouvoirs rotatoires).

A) DÉTERMINATION DE LA CONSTANCE K_b PAR MESURES DE pH ET DE VOLUMES

Cette étude avait été entreprise dans le but de rechercher si des différences pouvaient être observées entre les constantes de dissociation des bases racémique et active. On sait, en effet, que les propriétés physiques des énantiomorphes et des racémiques correspondants sont, parfois, légèrement éloignées.

(86) Mlle LIQUIER. — Thèse Sciences Paris, 1927.

$$C = 0,15 \text{ n}$$

A	pH	Kb
0,015	10,515	$3,75.10^{-5}$
0,045	9,980	$4,10.10^{-5}$
0,075	9,620	$4,20.10^{-5}$
0,105	9,230	$4,00.10^{-5}$
0,120	8,965	$3,70.10^{-5}$
0,135	8,490	$2,80.10^{-5}$

La valeur de K_b est donc voisine de celle du 2. aminocyclohexanol racémique. La précision des mesures ne nous autorise pas à formuler une conclusion sur leur identité.

B) DÉTERMINATION DE LA CONSTANCE K_b PAR LA MÉTHODE OPTIQUE

Pour déterminer la constante K_b par mesures de pH et de pouvoir rotatoire, nous avons préparé une série de solutions de base 0,15 n., dans lesquelles nous avons ajouté des quantités quelconques et différentes d'acide chlorhydrique (87).

Les mesures sont effectuées, pour une épaisseur de 5 dm., au moyen d'un polarimètre JOBIN-YVON, en utilisant les radiations jaunes ($\lambda = 5780 \text{ \AA}$), vert-choux ($\lambda = 5461 \text{ \AA}$) et indigo ($\lambda = 4358 \text{ \AA}$) émises par la vapeur de mercure.

(87) Quelques mesures ont été réalisées en milieu alcalin (par addition de soude) afin d'étudier la variation du pouvoir rotatoire sur une plus large échelle de pH

C = 0,15 n. ; t = 24°5

pH	$[\alpha]_{579}$	$[\alpha]_{546}$	$[\alpha]_{436}$
2,290	50,8	57,3	94,4
5,120	50,5	57,3	94,6
7,840	51,1	57,7	94,5
8,490	50,5	57,3	94,0
8,965	49,2	57,1	91,9
9,230	48,7	55,3	89,5
9,620	46,4	53,0	85,3
9,980	44,6	51,0	82,9
10,010	44,5	50,9	82,7
10,515	43,0	48,7	78,9
11,230	42,7	48,2	76,6
12,070	42,8	47,9	76,6
12,720	42,8	47,8	76,1
12,980	42,9	47,9	75,8

Ces valeurs nous ont permis de tracer les courbes :
 $[\alpha]_{579} = f_1(\text{pH})$; $[\alpha]_{546} = f_2(\text{pH})$; $[\alpha]_{436} = f_3(\text{pH})$.

Chacune de ces courbes présente trois parties bien distinctes :

1° Un palier s'étendant de pH = 2 à pH = 7.

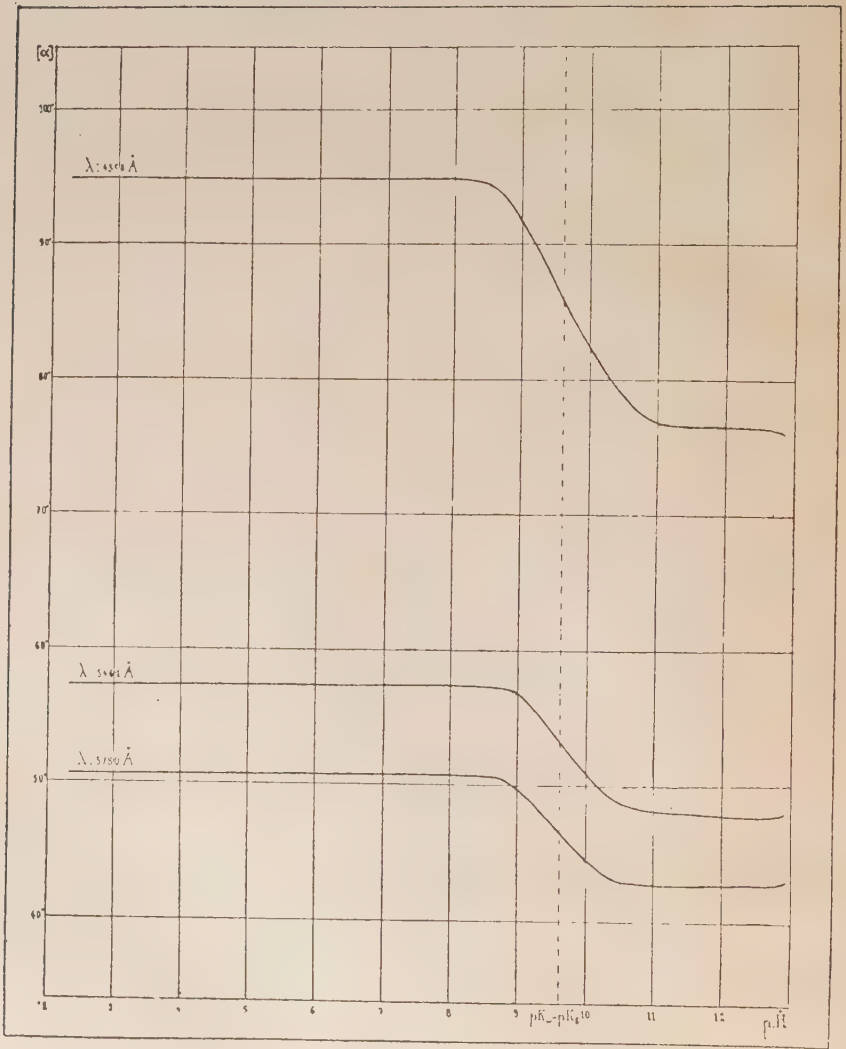
2° Un palier compris entre pH = 11 et pH = 12,5.

3° Une courbe reliant ces deux paliers, présentant une forme analogue aux courbes de titration du 2. aminocyclohexanol par l'acide chlorhydrique.

Le premier palier correspond à une solution renfermant uniquement des ions positifs $[\text{C}^6\text{H}^{10} \cdot \text{OH} \cdot \text{NH}^3]$ de pouvoir rotatoire :

$$\begin{aligned} [\alpha]_{579} &= 51^{\circ}0 \\ [\alpha]_{546} &= 57^{\circ}7 \\ [\alpha]_{436} &= 94^{\circ}5 \end{aligned}$$

Le second palier se rapporte à une solution contenant un grand nombre de molécules non dissociées et, vers les pH les plus élevés, une très faible proportion de molécules dissociées



Variation du pouvoir rotatoire du 2-aminocyclohexanol actif
en fonction du pH du milieu

en ions négatifs $[\text{C}^6\text{H}^{10}.\text{NH}^2.\text{O}]$. Le pouvoir rotatoire de la molécule neutre est :

$$\begin{aligned} [\alpha]_{589} &= 42^{\circ}7 \\ [\alpha]_{546} &= 48^{\circ}2 \\ [\alpha]_{436} &= 76^{\circ}6 \end{aligned}$$

La partie centrale, qui présente une forme en S, correspond à des solutions complexes d'ions négatifs actifs et de molécules neutres actives. Lorsque le nombre d'ions est égal au nombre des molécules non dissociées, le pouvoir rotatoire $[\alpha_m]$, pour une longueur d'onde donnée, est égal à la demi-somme des pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha_1]$ de l'ion et $[\alpha_2]$ de la molécule :

$$[\alpha_m] = \frac{[\alpha_1] + [\alpha_2]}{2}$$

Or, dans ce cas :

$$K_b = (\text{OH})$$

c'est-à-dire :

$$\text{pH} = \text{pK}_w - \text{pK}_b$$

Connaissant $[\alpha_1]$ et $[\alpha_2]$, on calcule $[\alpha_m]$, puis, à l'aide de la représentation graphique, on détermine le pH correspondant au point de la courbe ayant $[\alpha_m]$ pour ordonnée. La valeur de pH donne successivement celles de pK_b et de K_b .

Les valeurs de la constante de dissociation, déterminées au moyen des courbes, sont les suivantes :

	pH	K_b
$[\alpha_m]_{579} = 46^{\circ}8$	9,60	$4,0.10^{-5}$
$[\alpha_m]_{546} = 52^{\circ}8$	9,62	$4,2.10^{-5}$
$[\alpha_m]_{436} = 85^{\circ}3$	9,64	$4,4.10^{-5}$

La méthode optique conduit à des valeurs voisines de celles que fournissent les mesures simultanées de pH et de volume d'acide, mais la précision des mesures polarimétriques est, dans le cas du 2. aminocyclohexanol, bien inférieure à celle des mesures de volume d'acide chlorhydrique.

*
**

La valeur de la constante de dissociation, relativement élevée, est surtout influencée par la nature de la fonction basique. Les amines tertiaires sont plus dissociées que les amines secondaires et celles-ci le sont davantage que les amines primaires ; de plus, la condensation en carbone du cycle semble également intervenir.

RESUME ET CONCLUSIONS

Notre mémoire sur l'étude de la stéréochimie en série alicyclique comprend deux parties ; la première concerne les 2. chlorocyclanols, leur séparation et structure et la seconde est réservée aux 2. aminocyclanols : obtention, dédoublement et recherches relatives à leur organisation spatiale et à leur dissociation ionique.

I. — L'action de l'acide hypochloreux sur les cyclènes, réalisée selon la technique de DETÈRE, conduit à un mélange de plusieurs chlorocyclanols isomères ; ceux-ci ont été isolés par distillation fractionnée sous pression réduite à l'aide de puissantes colonnes rectificatrices.

Les deux isomères théoriques *cis* et *trans* correspondant au 2. chlorocyclopentanol et au 2. chlorocyclohexanol ont été séparés, mais les composés *cis* n'ont pu être privés totalement de dichlorocyclanes 1.2.

Le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène donne naissance à quatre 1. méthyl 4. chlorocyclohexanols .3 obtenus à la fois sous leurs formes racémique et active.

II. - La formule spatiale des méthylchlorocyclohexanols précédents a été établie par identification, au moyen des constantes physiques et, en particulier, de l'activité optique, de la 1. méthyl Δ_4 cyclohexénone .3 active avec la cétone éthénique qui

résulte de l'élimination d'acide chlorhydrique des méthylchlorocyclohexanones issues de l'oxydation des méthylchlorocyclohexanols actifs.

A l'aide de mesures polarimétriques, il a été possible de suivre diverses transformations desmotropiques intéressant les 1. méthyl 4. chlorocyclohexanones . 3 actives. Les formes énoliques ont été séparées par distillation fractionnée et leur isomérisation réciproque vers 100° a été observée. A 20°, chacun de ces énols se transforme lentement en un mélange des deux cétones isomères.

III. — L'étude de l'action de l'eau sur les chlorocyclanols a donné des renseignements nouveaux sur leur isomérisation *cis* - *trans*. Les chlorhydrines *cis*, qui correspondent aux isomères les plus volatils, possèdent une action sur l'eau extrêmement réduite, tandis que les composés *trans*, dans les mêmes conditions, libèrent de l'acide chlorhydrique.

Ces réactions, qui aboutissent à des composés divers suivant la condensation en carbone du cycle, sont toujours orientées vers une augmentation de stabilité de la chaîne fermée : le 2. chlorocyclooctanol *trans* fournit un carbure éthénique à cycle moins tendu ; le 2. chlorocycloheptanol donne lieu uniquement à la cyclohexylformaldéhyde ; le 2. chlorocyclohexanol et le 1. méthyl 4. chlorocyclohexanol . 3 se transforment en un mélange de diols *trans* et d'aldéhydes de régression ; enfin, le 2. chlorocyclopentanol conduit exclusivement au cyclopentanediol *trans*.

Ces recherches sont à rapprocher des régressions observées par GODCHOT et BEDOS dans l'action des organomagnésiens sur les 2. chlorocyclanols et par GODCHOT et MOUSSEUX dans la désamination des 2. aminocyclanols.

IV. — L'étude physico-chimique de l'action de l'eau démontre que la transformation du 2. chlorocyclanol en cyclanediol 1. 2. s'effectue selon une réaction d'hydrolyse, irréversible seulement en milieu neutralisé.

La constante de vitesse d'hydrolyse du 2. chlorocyclopentanol *trans* est nettement supérieure à celle du 2. chlorocyclohexanol

trans. L'encombrement stérique, dû à la proximité du radical OH gênant l'hydrolyse de la fonction ester chlorhydrique, est, en effet, beaucoup plus marqué dans le cycle C^6 déformable, selon la théorie de SACHSE - MOHR, que dans le cycle C^5 sensiblement plan.

V. — Les époxycyclanes, issus des chlorocyclanols trans, sont identiques à ceux déjà connus.

Cependant, deux formes spatiales différentes *a* et *b*, bien que ne pouvant être séparées par fractionnement, furent entrevues dans le 1. méthyl 3.4. époxycyclohexane et l'une d'entre elles fut obtenue à l'état pur à partir de chlorhydrines actives ou racémiques.

VI. — L'action de l'ammoniac ou des amines sur les époxycyclanes aboutit à la formation de nombreux 2. aminocyclanols, pour la plupart inconnus. Certains d'entre eux ont été dédoublés en leurs énantiomorphes afin de rechercher une relation entre le pouvoir rotatoire spécifique, ou moléculaire, et la structure de ces bases.

Le pouvoir rotatoire des 2. aminocyclanols semble être influencé essentiellement par la longueur de la chaîne cyclanique. Les termes en C^5 et C^6 possèdent des activités optiques fort voisines, tandis que les bases résultant des cycles à 7 et 8 carbones ont des pouvoirs rotatoires beaucoup plus réduits. Ces observations sont liées au rapprochement dans l'espace des groupements alcool et amine, lequel dépend uniquement du plissement de la chaîne fermée.

La substitution d'un radical méthyle à l'un des hydrogènes du groupe aminogène a toujours pour conséquence une forte exaltation de l'activité optique.

Cette exaltation est encore plus marquée si on substitue à ces atomes d'hydrogène, des radicaux linéaires acycliques monovalents plus condensés au carbone ; de plus, l'augmentation du pouvoir rotatoire par l'introduction d'un nouveau groupe méthylène dans la chaîne linéaire est d'autant plus réduite que le poids de la substitution à l'azote est déjà plus élevé.

La cyclisation de la chaîne substituée à l'hydrogène de la fonction amine semble intervenir par une diminution du pouvoir rotatoire.

Enfin, la dispersion rotatoire de tous les 2. aminocyclanols est sensiblement constante.

VII. - Dans le 2. aminocyclohexanol, la substitution d'un radical méthyle à l'un des hydrogènes fixé au carbone du cycle, en position 4 par rapport à celui qui supporte le groupe hydroxyle, provoque une isomérisation géométrique non étudiée jusqu'ici.

Chacun des 1. méthyl 3. 4. époxycyclohexanes isomères *a* et *b* conduit à une série d'aminocyclanols (isomères *a* et isomères *b*) dans laquelle les bases ne diffèrent entre elles, dans l'espace, que par la nature des radicaux substitués aux hydrogènes de la fonction amine primaire.

Dans la série des isomères *a*, plusieurs amino-alcools nouveaux ont été isolés et deux d'entre eux ont été scindés en leurs énantiomorphes. Dans la série *b*, seul le premier terme, le 1. méthyl 3. aminocyclohexanol .4 isomère *b*, a été obtenu sous sa forme active.

La comparaison des pouvoirs rotatoires des isomères *a* et *b* actifs et du 2. aminocyclohexanol actif montre que la méthylation du cycle sur un carbone s'accompagne, suivant la position géométrique de la substitution, tantôt d'une diminution, tantôt d'une exaltation du pouvoir rotatoire.

VIII. — L'action de l'ammoniac ou des amines primaires sur un époxycyclane conduit toujours aux deux bis (1. hydroxy 2. cyclanyl) amines *d. l* et *i*, prévues par la théorie.

Les formules spatiales des bis (1. hydroxy 2. cyclohexyl) amines ont été révélées par l'action du 2. aminocyclohexanol actif sur l'époxycyclohexane, cette réaction aboutissant à la formation de l'isomère inactif par nature et à un énantiomorphe de la base racémique.

IX. - M. GODCHOT et M. MOUSSERON ont établi, en se basant sur la différence d'action de l'oxyde cuivrique sur le 2. amino-

cyclopentanol et le 2. aminocyclohexanol, l'hypothèse de la structure trans de ces deux bases.

Les dérivés de substitution à l'azote du 2. aminocyclopentanol se comportent comme cette base, tandis que ceux du 2. aminocyclohexanol et les aminocyclanols en C⁷ et en C⁸ fournissent des complexes cuivriques pouvant être isolés et répondant à une formule bien définie.

Les bis (1. hydroxy 2. cyclanyl) aminés *d.l* et *i* donnent lieu aussi à des complexes dont la formule générale a été établie.

X. - Les constantes de dissociation de la fonction basique de 2. aminocyclanols divers ont été déterminées, soit par mesure électrométrique de pH, soit en utilisant les variations de pouvoir rotatoire avec la neutralisation de la base active.

Le 2. aminocyclohexanol ($K_b = 4,3.10^{-5}$) est plus dissocié que le 2. aminocyclopentanol ($K_b = 2,0.10^{-5}$) et le 2. aminocycloheptanol ($K_b = 2,2.10^{-5}$) ; les aminocyclohexanols méthylés sur le cycle présentent des constantes voisines et légèrement inférieures à celles du 2. aminocyclohexanol ; enfin, les amines secondaires (2. méthylaminocyclohexanol : $K_b = 3,8.10^{-5}$) et les amines tertiaires (2. diméthylaminocyclohexanol : $K_b = 26,5.10^{-5}$) possèdent des constantes plus élevées que les bases primaires.

COMPOSES NOUVEAUX ETUDES

	Eb (*)	d (**)	n _D (**)	[α] _D ²⁰	[α] _D ²⁵	[α] _D ³⁰
1. Méthyl Δ ₂ cyclohexène actif.....	103-104° (743)	0,803 (14)	1,4459 (14)	+ 80°44	+ 91°90	1,739
1. Méthyl Δ ₃ cyclohexène actif.....	102°5 (743)	0,805 (14)	1,4445 (14)	+ 106°19	+ 121°11	1,740
1. 2. Dichlorocyclopentane <i>dl</i>	43° (15)	1,191 (16)	1,4774 (16)			
2. Chlorocyclopentanol <i>cis dl</i>	44° (15)	1,180 (16)	1,4823 (16)			
2. Chlorocyclopentanol <i>trans dl</i>	84° (15)	1,176 (16)	1,4832 (16)			
2. Chlorocyclohexanol <i>cis dl</i>	76° (15)	1,150 (16)	1,4860 (16)			
2. Chlorocyclohexanol <i>trans dl</i>	87° (15)	1,146 (16)	1,4850 (16)			
1. Méthyl 4. chlorocyclohexanol. 3 D <i>dl</i>	101-102° (16)	1,106 (16)	1,4832 (16)			
1. Méthyl 4. chlorocyclohexanol. 3 A actif.....	79° (16)	1,120 (16)	1,4832 (16)	+ 17°80	+ 20°14	1,682
1. Méthyl 4. chlorocyclohexanol. 3 B actif.....	91° (16)	1,113 (16)	1,4839 (16)	— 5°65	— 6°32	1,647
1. Méthyl 4. chlorocyclohexanol. 3 C actif.....	93° (16)	1,107 (16)	1,4861 (16)	+ 3°68	+ 4°21	1,643
1. Méthyl 4. chlorocyclohexanol. 3 D actif.....	95° (16)	1,110 (16)	1,4848 (16)	+ 9°74	+ 11°15	1,659
1. Méthyl 4. chlorocyclohexanone. 3 I active..		1,098 (18)	1,4727 (18)	+ 14°23	+ 16°62 (**)	2,328
1. Méthyl 4. chlorocyclohexanone. 3 II active..		1,1145 (18)	1,4778 (18)	+ 2°78	+ 4°75	
1. Méthyl Δ ₄ cyclohexénone. 3 active.....		0,9328 (17)	1,4535 (17)	+ 5°13	+ 6°96 (***)	3,153
2. Chlorocycloheptylamine <i>dl</i>	97-98° (16)					
1. Méthyl 4. chlorocyclohexylamine. 3 <i>dl</i>	66-67° (15)	1,103 (15)				

(*) Nous indiquons, entre parenthèses, après la température d'ébullition, la pression correspondante exprimée en millimètres de mercure.

(**) La température, exprimée en degrés centésimaux, est indiquée après chaque valeur.

(***) Mesures effectuées sur la solution dans l'éthanol.

2. AMINOCYCLANOLS

	Eb ₁₆	F.	ClH F.	[α] _D ²⁰	[α] _D ²⁵	[α] _D ³⁰	SOLVENT
2. Aminocyclopentanol.	117-118°		192-193°				
2. Méthylaminocyclopentanol.	104-105°		75-76°				eau
2. Éthylaminocyclopentanol.	99-100°		128-129°				
2. Phénylaminocyclopentanol.	175-176°		146-147°				
2. Diméthylaminocyclopentanol.	89-90°		105-106°				
2. Aminocyclohexanol.	66-67°		175°				
2. Méthylaminocyclohexanol.	107-108°		114-115°	40°1	48°3	76°8	eau
2. Éthylaminocyclohexanol.	107-108°	25°	153°	82°8	99°9	163°3	eau
2. Propylaminocyclohexanol.	117-118°	35°	181-182°	89°2	107°3	177°2	eau
2. Butylaminocyclohexanol.	134-135°	39°	222-223°	90°4	109°2	180°7	éthanol
2. Cyclohexylaminocyclohexanol.		42°	230°	90°9	109°2	180°1	éthanol
2. Aminocycloheptanol.	129-130°	89-90°		70°2	83°1	136°6	éthanol
2. Méthylaminocycloheptanol.	121-122°	72-73°	115-116°	14°4	16°6	27°0	eau
2. Aminocyclooctanol.	132-133°	77-78°	107-108°	22°6	25°9	42°7	eau
2. Méthylaminocyclooctanol.	123-124°	25°		12°8	14°6	37°6	eau
1. Méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 a.	117-118°		130-131°	19°9	22°8		eau
1. Méthyl 3. méthylaminocyclohexanol. 4 a.	112-113°	27°	115-116°	16°7	19°2	31°3	eau
1. Méthyl 3. éthylaminocyclohexanol. 4 a.	114-115°		121-122°	52°5	63°3	104°0	eau
1. Méthyl 3. phénylaminocyclohexanol. 4 a.	197-198°		151-152°				
1. Méthyl 3. diéthylaminocyclohexanol. 4 a.	120-121°		122-123°				
1. Méthyl 3. aminocyclohexanol. 4 b.	118-119°		215-217°	49°6	58°4	94°8	eau
Bis (1. hydroxy 2. cyclohexyl) amine dl.	114°	114°	192°	18°6	22°1		
Bis (1. hydroxy 2. cyclohexyl) amine i.	153°	153°	264°				éthanol

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	9
PREMIÈRE PARTIE. — 2. CHLOROCYCLANOLS.	15
Chapitre premier. — Obtention et séparation des 2. chlorocyclanols.	16
I. — Action de l'acide hypochloreux sur les cyclènes non substitués.	18
A. — 2. Chlorocyclopentanol.	18
B. — 2. Chlorocyclohexanol.	20
C. — 2. Chlorocycloheptanol et 2. chlorocyclooctanol.	22
II. — Action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène.	23
A. — Action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène <i>d.l.</i>	24
B. — Action de l'acide hypochloreux sur le 1. méthyl Δ_3 cyclohexène actif.	26
I) Obtention du 1. méthyl Δ_3 cyclohexène actif.	27
II) Obtention et séparation des méthylchlorocyclohexa- nols actifs.	30
III) Position du chlore dans les méthylchlorocyclohexanol actifs.	32
1° Préparation de la méthylcyclohexénone à partir des méthylchlorocyclohexanol actifs.	33

2° Etude des 1.méthyl 4.chlorocyclohexanones. 3 actives et obtention de la 1.méthyl Δ_4 cyclo- hexénone. 3 droite.....	35
3° Conclusions.	44
Chapitre II. — Isomérisie cis-trans des 2.chlorocyclanols (régression de cycles).....	46
I. — Action de l'eau sur les chlorocyclanols A.....	47
II. — Action de l'eau sur les chlorocyclanols B.....	48
III. — Etude physico-chimique de l'action de l'eau sur le 2.chlo- rocyclopentanol et le 2.chlorocyclohexanol <i>trans</i>	56
Chapitre III. — Obtention des époxycyclanes.....	64
I. — Epoxycyclanes non substitués.....	65
II. — 1.Méthyl 3.4.époxy cyclohexanes.....	66
DEUXIÈME PARTIE. 2. AMINOCYCLANOLS.....	71
Chapitre premier. — Obtention et dédoublement.....	74
A. — 2. Aminocyclanols.....	75
I. — 2. Aminocyclanols non substitués sur le cycle.....	77
I) 2. Aminocyclopentanol.	77
II) 2. Aminocyclohexanol.	82
III) 2. Aminocycloheptanol.	103
IV) 2. Aminocyclooctanol.	109
II. — 1.Méthyl 3.aminocyclohexanol. 4 et leurs dérivés substitués à l'azote.....	114
I) 1.Méthyl 3.aminocyclohexanol. 4 isomères <i>a</i>	115
II) 1.Méthyl 3.aminocyclohexanol. 4 isomère <i>b</i>	124
B. — Bis (1. hydroxy 2. cyclanyl) amines.....	134
Chapitre II. — Structure des 2. aminocyclanols.....	143
Chapitre III. — Dissociation des 2. aminocyclanols.....	150
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	165

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté :

Les désintégrations et les transmutations des atomes

Vu et approuvé :

Montpellier, le 6 janvier 1936.

Le Doyen de la Faculté des Sciences:

M. GODECHOT.

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 6 janvier 1936.

Le Recteur,

Ch. TAILLIART.

Imprimerie
- MARI-LAVIT -
1, Rue de Sauvages, 1
- **MONTPELLIER** -
